



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

¿Disminuye la dieta mediterránea el desarrollo de enfermedades hereditarias?

Carlos de España García

Grado de Enfermería

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

Año Académico 2020-21

¿Disminuye la dieta mediterránea el desarrollo de enfermedades hereditarias?

Carlos de España García

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

Universidad de las Illes Balears

Año Académico 2019-20

Palabras clave del trabajo:

Dieta mediterránea; Enfermedades hereditarias; enfermedad de Huntington; Fibrosis quística; Alzheimer.

Nombre Tutor/Tutora del Trabajo: Dra. Sonia Martínez Andreu

Se autoriza la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor		Tutor	
Sí	No	Sí	No
x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Índice	Páginas
1. Resumen.....	5-6
2. Introducción.....	7-9
3. Objetivos.....	10
4. Estrategia de búsqueda.....	11-13
5. Resultados de búsqueda	14-15
6. Discusión.....	16-30
7. Conclusión.....	31-36
8. Bibliografía.....	37-39
9. Anexos.....	40-66

1. Resumen

Durante el siglo XXI ha habido un aumento en la prevalencia de patologías incurables de origen hereditario como por ejemplo la enfermedad de Huntington (EH) y la fibrosis quística (FQ). No obstante, hay muchas otras patologías degenerativas en aumento en las que el factor hereditario no es el único a tener en cuenta, como podría ser el Alzheimer (EA), cuya causa todavía no es del todo conocida. Por ello, debemos hacer énfasis en su prevención centrándonos en los factores modificables implicados, como es el caso de la alimentación, y específicamente, la dieta mediterránea. La revisión se basa en una estrategia de búsqueda con 3 niveles, y la combinación de nuestros descriptores con los booleanos “AND y/o “OR”. Se ha encontrado un total de 143 artículos que cumplen todos los criterios, de los cuales seleccionamos 27 artículos, cuya información ha sido considerada útil para responder los objetivos establecidos. Según los artículos utilizados, la correcta adherencia a este tipo de dieta es considerada, como norma general, un factor protector de dichas enfermedades, gracias a las propiedades beneficiosas que contienen los compuestos químicos que forman algunos alimentos típicos en esta dieta. A pesar de ello, hay algunos alimentos de los cuales no se ha demostrado evidencia beneficiosa, llegando incluso a perjudicar el desarrollo de las enfermedades. Se precisa más investigación en este campo, pero aun así, los estudios que han conseguido adaptarse muestran resultados prometedores. No pueden compensar las anomalías causadas en el cuerpo, pero parece ser un terreno sólido para comenzar con intervenciones terapéuticas.

Palabras clave: *Dieta mediterránea; Enfermedades hereditarias; enfermedad de Huntington; Fibrosis quística; Alzheimer.*

Abstract:

During the 21st century there has been an increase in the prevalence of incurable pathologies of hereditary origin such as Huntington's disease (HD) and cystic fibrosis (CF). However, there are many other increasing degenerative pathologies in which the hereditary factor is not the only one to take into account, such as Alzheimer's (AD), the cause of which is not yet fully known. Therefore, we must emphasize its prevention, focusing on the modifiable factors involved, such as food, and specifically, the Mediterranean diet. The review is based on a search strategy with 3 levels, and the combination of our descriptors with the Booleans "AND and / or" OR ". A total of 143 articles have been found that meet all the criteria, of which we selected 27 articles, the information of which has been considered useful to answer the established objectives. According to the articles used, correct adherence to this type of diet is considered, as a general rule, a protective factor against such diseases, thanks to the beneficial properties of the chemical compounds that make up some typical foods in this diet. Despite this, there are some foods for which no beneficial evidence has been demonstrated, even damaging the development of diseases. More research is needed in this field, but even so, the studies that have managed to adapt show promising results. They cannot compensate for the abnormalities caused in the body, but it seems to be a solid ground to start with therapeutic interventions.

Keywords: *Mediterranean Diet; Hereditary Disease; Huntington Disease; Cystic Fibrosis; Alzheimer Disease*

2. Introducción

Con el paso del tiempo, ciencias como la medicina han ido desarrollándose progresivamente, lo cual ha permitido que aumente la esperanza de vida y la calidad de esta. Según la alteración en la secuencia del ADN del genotipo, logramos identificar dos tipos de patologías sobre las que trabajaremos. En primer lugar, encontramos las enfermedades hereditarias monogénicas, las cuales, como bien dice el nombre, son causadas por la mutación de un solo gen. Este grupo se puede ramificar en dos subtipos: las enfermedades autosómicas recesivas, y las dominantes, las cuales se diferencian por la capacidad de transmitirse y manifestarse en su descendencia (1)

En el primer subgrupo, es decir las recesivas, encontraríamos entre muchas otras y donde vamos a profundizar, la fibrosis quística (FQ) la cual afecta básicamente al cromosoma 7. Esta patología provoca acumulación de moco espeso y pegajoso en los pulmones mayoritariamente, también en el páncreas, hígado, intestinos, senos paranasales y órganos sexuales principalmente. Es potencialmente mortal ya que su mucosidad puede llegar a obstruir los pulmones, causando problemas graves respiratorios y facilitando el crecimiento de bacterias, ocasionando infecciones pulmonares repetidas y daños crónicos. La sintomatología puede variar, ya que algunas personas tienen problemas serios desde el nacimiento, mientras otros pueden tenerlo de forma más leve incluso hasta en el inicio de la edad adulta e ir manifestándose progresivamente aumentando su gravedad (2,3).

Por otra parte, en el mismo grupo de las patologías monogénicas, encontramos las dominantes, las cuales tienen crean más probabilidad de que no solo el descendiente sea portador, sino que la manifieste. Este hecho hace que solo se necesite 1 de los dos progenitores con la enfermedad, ya que tendrá un 50% para transmitirla. En este grupo, nos centraremos en la enfermedad de Huntington: patología cuyo origen proviene de un defecto en la repetición CAG en la sección del ADN. Esta secuencia de información genética se repite de 10 a 28 veces en una persona sin alteraciones en el ADN, pero en personas con EH se repite de 36 a 120 veces. Esta anomalía se debe a la expansión de la

repetición de trinucleótidos que codifica un tracto de poliglutamina anormalmente largo en la proteína huntingtina (htt), por lo que produce a nivel fisiológico trastornos motrices, pérdida de facultades cognitivas y perturbación emocional. No obstante, la sintomatología generalmente no suele aparecer hasta después de los 30 o 40 años, y durante el curso de esta patología algunos trastornos parecen más dominantes o tienen efectos mayores dependiendo de la persona afectada, influyendo sobretodo en la capacidad funcional (4).

En segundo lugar, encontramos las enfermedades hereditarias poligénicas, también conocidas como multifactoriales son aquellas producidas por la combinación de mutaciones en varios genes y múltiples factores ambientales (como por ejemplo la edad, el sexo, malos hábitos, infancia limitada...). Dentro de este grupo, nos centraremos en una enfermedad que, según los estudios, incrementará con el paso de los años, y afecta casi al 10% de la población mayor de 65 años: el Alzheimer (EA). A nivel europeo, la incidencia es aproximadamente de 11 personas por 1000 en un año, teniendo una prevalencia de poco más del 5% en las personas mayores de 65, siendo España el tercer país del mundo con más personas afectadas. Además, según una estimación de *Alzheimer's Disease International*, en 2010 el coste global de la enfermedad ascendía a 604.000 millones de dólares, y en 2015, a 818.000 millones, lo que representa un incremento en cinco años del 35%, sin haber llegado al pico de esta curva ascendente (5,6).

Hasta el día de hoy, no se ha encontrado cura para ninguna de estas tres enfermedades, sí es cierto que se pueden recetar medicamentos según los síntomas para mejorar la calidad de vida de estas personas, pero no para frenar la evolución patológica. Un enfoque interesante es el de llevar hábitos de vida saludable, para minimizar todo lo posible la sintomatología y retrasar tanto como se pueda el desarrollo de estas enfermedades. Para ello, debemos ser conscientes de lo que conlleva una buena prevención y cuidado de síntomas, sacando el máximo provecho de los factores protectores que nos envuelven.

Uno de estos factores, capaz de prevenir o cuidar, y capaz también de hacer empeorar y ser causa del origen de muchas otras enfermedades, es uno de los hábitos más importantes rutinarios en la vida: la dieta. Una de ellas, y en la que focalizaremos la información recogida, es la dieta mediterránea. Está comprobado que la adherencia a este tipo de dieta y seguida de una forma correcta proporciona efectos beneficiosos en relación a muchas enfermedades, y entre ellas, ha sido objeto de estudio como factor protector para las enfermedades cardiovasculares, por lo que surge la hipótesis de que también pueda serlo en estas enfermedades hereditarias, pues los alimentos que la conforman tienen un gran número de propiedades favorables para la prevención y cuidado del desarrollo de estas (5,7,8).

La dieta mediterránea se basa en hábitos alimenticios tradicionales en Grecia, el sur de Italia, y otras zonas del Mediterráneo aunque con diferencias regionales. Se caracteriza por un alto consumo de legumbres, frutas y verduras, frutos secos y semillas, cereales y aceite de oliva como fuente principal de grasas, bajo consumo de carnes rojas, procesadas y aves de corral, y moderado-bajo en cuanto a productos lácteos y alcohol (principalmente en forma de vino) junto con el pescado. Puede considerarse un modelo nutricional para hábitos alimenticios saludables, ya que contiene todos los nutrientes esenciales, incluidos los ácidos grasos monoinsaturados (principalmente en el aceite de oliva), los ácidos grasos poliinsaturados (en los pescados grasos), los antioxidantes (compuestos de azufre, antocianinas, beta-caroteno-flavonoides, catequinas, carotenoides o luteína), vitaminas (A, B1, 6, 9, 12, D y E) y minerales (magnesio, potasio, calcio, yodo, zinc y selenio) (8,9).

A causa de la información que conocemos hasta el momento, la búsqueda bibliográfica pretende valorar las múltiples propiedades beneficiosas típicas que aportan los alimentos originales en una dieta mediterránea. Una vez se ha analizado, se relaciona con los estudios que plasman el efecto de estos alimentos frente al desarrollo de la fibrosis quística, la enfermedad de Huntington, y el Alzheimer, mediante artículos que investigan sobre la influencia dietética durante el proceso. Es de mera importancia, pues si se

proyecta de manera adecuada puede jugar muy a favor en la sanidad mundial, gracias a que uno de los roles en la salud comunitaria es la prevención y promoción de salud.

3. Objetivos

- Objetivo general:

- Determinar el efecto de la dieta mediterránea en el desarrollo de algunas enfermedades hereditarias degenerativas.

- Objetivos específicos

- Describir el efecto del aceite de oliva y de pescado sobre las enfermedades neurodegenerativas y la fibrosis quística.

- Describir el efecto del resveratrol y otros polifenoles sobre las enfermedades neurodegenerativas y la fibrosis quística.

- Describir el efecto de las vitaminas sobre las enfermedades neurodegenerativas y la fibrosis quística.

- Describir el efecto de los productos lácteos sobre las enfermedades neurodegenerativas y la fibrosis quística.

4. Estrategia de búsqueda

Una vez propuesta la pregunta PICO y haber definido tanto el objetivo general como los específicos a los que queremos dar respuesta, comenzamos con la búsqueda bibliográfica por diferentes bases de datos. Habiendo analizado el tema del trabajo, se buscan las palabras clave que combinaremos para obtener los resultados, así que empezamos por entrar en el Tesauro DeCS y comenzaremos el proceso de transformación lingüística para representar y describir contenidos documentarios. Posteriormente utilizaremos estas palabras clave entrando en bases de datos y utilizaremos sus booleanos para encontrar los artículos relacionados con nuestra búsqueda, cuya única base de datos utilizada debido a la gran cantidad de artículos de interés es PubMed.

Una vez en DeCS, encontramos los primeros descriptores al escribir en el buscador las palabras en castellano los conceptos "dieta mediterránea" y "enfermedades hereditarias", encontrando respectivamente "Diet, Mediterranean" y "Genetic Diseases, Inborn" solamente, así que entramos en el tesauro MeSH para comprobar si era el único término existente, y así era. En este primer nivel encontramos estos dos descriptores, y junto al booleano "AND", encontrando escasos artículos que nos puedan ser útiles, así que procedemos al segundo nivel de búsqueda, el cual se basa en desglosar el descriptor "Genetic Diseases, Inborn" en las 3 enfermedades de las cuales queremos obtener la información.

Volvemos a DeCS, localizando los descriptores de "Fibrosis Quística", "Enfermedad de Huntington" y "Alzheimer" cuyos resultados son "Cystic Fibrosis", "Huntington Disease" y "Alzheimer Disease". Seguidamente introducimos en PubMed junto con la combinación de booleanos: "Cystic Fibrosis OR Huntington Disease OR Alzheimer Disease AND Mediterranean Diet". De esta manera nos saldrán todos los resultados relacionados con la dieta mediterránea y alguna de las tres enfermedades, siendo una búsqueda un poco más enriquecedora, sobre todo para el Alzheimer, ya que de fibrosis

no sale tanto y los artículos relacionados con la corea de Huntington son los mismos 3 que en el primer nivel. Quedando una búsqueda todavía incompleta, debemos encontrar más artículos relacionados con la enfermedad de Huntington y la FQ en relación con la dieta mediterránea.

Al recoger la información más importante de estos artículos es cuando entendemos que lo realmente beneficioso en la dieta es el consumo de algunas propiedades típicas, así que las localizamos en forma de descriptor en DeCS, y creando el tercer nivel de búsqueda realizamos 2 búsquedas más: "Resveratrol OR Hydroxytyrosol OR Vitamins AND Huntington Disease" y "Resveratrol OR Hydroxytyrosol OR Vitamins AND Cystic Fibrosis". Una vez seleccionados todos los artículos mediante la aplicación de nuestros booleanos, los cuales abarcan toda la información que necesitaremos para responder los objetivos establecidos, comenzamos con la lectura y destacamos lo que nos interesa para poder realizar la introducción, discusión y conclusión del tema.

Es importante mencionar que todas las búsquedas en todos los niveles han sido filtrados en función de los criterios introducidos, conocidos como los criterios de inclusión y exclusión. Se incluyen todos los artículos que tratan con personas de ambos sexos, cualquier edad y etnia, excepto en cuatro relacionados con la neurodegeneración que realiza experimentos con modelos de rata que poseen las mismas características en el cerebro que alguna persona con la enfermedad y demuestran cómo podrían aplicarse los resultados de este animal a los del ser humano. En cuanto a la redacción de los artículos, solo se incluirán los escritos en inglés, castellano, francés o portugués.

Por otro lado, los criterios de exclusión establecidos son para aquellos artículos que traten con personas con alguna otra enfermedad crónica grave que pueda alterar la salud independientemente de la que queremos investigar. También se excluyen todos aquellos artículos de más de 10 años de antigüedad, exceptuando 2 artículos de la fibrosis quística del segundo nivel, los cuales son los únicos que tratan esta enfermedad focalizándose en la dieta mediterránea en conjunto.

Descriptor	Castellano	Inglés
1	Dieta mediterránea	Mediterranean Diet
2	Enfermedad hereditaria	Genetic Diseases, Inborn
3	Fibrosis quística	Cystic Fibrosis
4	Enfermedad de Huntington	Huntington Disease
5	Alzheimer	Alzheimer Disease
6	Resveratrol	Resveratrol
7	Hidroxitirosol	Hydroxytyrosol
8	Vitaminas	Vitamins

5. Resultados de búsqueda

1er nivel de búsqueda

Uso de Booleanos	Total sin filtros	Total con filtros	Seleccionados
<i>Mediterranean diet AND Genetic diseases, Inborn</i>	18	13	3

2o nivel de búsqueda

Uso de Booleanos	Total sin filtros	Total con filtros	Seleccionados
<i>(Cystic Fibrosis OR Huntington Disease OR Alzheimer Disease) AND Mediterranean diet</i>	80	59	8

3er nivel de búsqueda

Uso de Booleanos	Total sin filtros	Total con filtros	Seleccionados
<i>(Resveratrol OR Hydroxytyrosol OR</i>	19	16	8

<i>Vitamins</i>) AND Huntington Disease			
(<i>Resveratrol</i> OR <i>Hydroxytyrosol</i> OR <i>Vitamins</i>) AND <i>Cystic Fibrosis</i>	149	55	7

Como bien dicen las tablas, una vez aplicados los filtros y los criterios de inclusión y exclusión mencionados, se obtuvo un total de 143 artículos. La selección de los artículos definitivos para el estudio se llevó a cabo, en primer lugar, descartando aquellos que por título o resumen no tenían relación directa con el tema del estudio ni con los objetivos planteados y cumplían con los criterios de inclusión, para después realizar una lectura rápida de estos artículos y seleccionarlos en caso de aportar información coherente con el tema a desarrollar.

En segundo lugar, una vez seleccionados los 27 artículos definitivos ya mencionados los cuales cumplían con los criterios, objetivos y tema se guardaron para llevar a cabo una lectura crítica de cada uno de ellos y destacando la información relevante estructurándola en tres apartados, según fuesen aprovechables para elaborar la introducción, discusión o conclusión.

6. Discusión

Tal y como mencionan los objetivos específicos, para describir los efectos que producen estos compuestos dividiremos las tres enfermedades elegidas en dos grupos. Por una parte, trabajaremos con la enfermedad de Huntington y el Alzheimer en conjunto, agrupándolas como enfermedades neurodegenerativas y matizando si algún efecto es específico de alguna de ellas. Por la otra parte, trabajaremos con la fibrosis quística, la cual carece de procesos neurodegenerativos y nos centraremos más en las consecuencias sintomatológicas siguiendo este tipo de dieta.

Comenzando por las enfermedades neurodegenerativas, debemos aclarar que la neurodegeneración es un campo muy amplio y desconocido, debido a la complicación de su estudio. En comparación con otros tejidos, el cerebro tiene un alto nivel de ácidos grasos poliinsaturados, lo cual hace que tenga una mayor demanda de oxígeno. Una defensa antioxidante inadecuada lo hace altamente sensible a la peroxidación, creando daños irreversibles en el cerebro (10).

Los mayores implicados en esto son los radicales libres: moléculas con gran poder oxidante y que generan reacciones oxidativas en cadena, jugando un rol muy importante en la alteración neuronal y envejecimiento cerebral de estas enfermedades. La función de los antioxidantes es introducirse en esta cadena oxidativa para eliminar radicales libres y detener el proceso, protegiendo a la célula de la acción contrarrestante de los oxidantes. Estos radicales se producen en la respiración mitocondrial y son los causantes del daño oxidativo, considerándose factores relevantes en la aparición y evolución de las enfermedades neurodegenerativas. Un exceso de radicales libres causa la incapacidad de neutralizar sistemas antioxidantes y de mantener el equilibrio redox (11).

Además, las células del tejido cerebral tienen alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), los cuales tienen bajas defensas antioxidantes. Por tanto, usando en conjunto el alto contenido de PUFA, el alto consumo de oxígeno y el bajo nivel de antioxidantes, da lugar a que el cerebro sea propenso a tener estrés oxidativo. Esta situación da lugar a una disminución de funciones normales y muerte celular, debido a la excesiva oxidación de células y la inhibición o falta de enzimas antioxidantes de estas. Se ha comprobado que diferentes enfermedades neurodegenerativas comparten como característica común el estrés oxidativo (4,7).

Para poder describir el efecto a nivel bioquímico de algunos de los alimentos sobre el cerebro, se utilizan muchas veces los ratones como modelo de estudio; aunque no son modelos perfectos, proporcionan tejido para el estudio del papel del estrés oxidativo en estos trastornos. Tanto en la EH como en la EA, la edad es el mayor factor de riesgo, así que se utilizan modelos de animales que incorporan el envejecimiento más rápido que el humano durante el desarrollo de la enfermedad. En nuestro caso, los ratones utilizados muestran una disminución de la función cerebral progresiva, asociada a la edad, similar a pacientes con enfermedades neurodegenerativas. A medida que envejecen, desarrollan un deterioro de la memoria, el aprendizaje, y alteraciones fisiopatológicas en el cerebro (incluyendo el estrés oxidativo). Además, se han descubierto avances terapéuticos gracias al uso de modelos de ratones gracias al estudio de una proteína llamada sirtuina, la cual tenemos todos los mamíferos. Se ha demostrado que esta proteína prolonga la longevidad y aumenta la supervivencia neuronal. Los ratones con la ausencia del gen encargado de su producción (SIRT1) no tienen tan buena memoria ni aprendizaje, cosa que podemos usar a nuestro favor como indicador tras el efecto de los componentes seleccionados (10,12).

En primer lugar, uno de los alimentos a destacar más esenciales de la dieta mediterránea es el aceite de oliva, el cual contiene varios componentes químicos que le hacen tener tantas propiedades. Está compuesto mayoritariamente de ácidos grasos monoinsaturados, entre ellos, el ácido oleico y el linoleico. También contiene varios polifenoles, donde destacaremos

el hidroxitirosol: un polifenol exclusivo de la aceituna, considerado como uno de los antioxidantes naturales más fuertes. Su contenido es mayor tanto en forma libre como combinada en las hojas de los olivos que en sus propios frutos, justo al contrario que el ácido oleico, el cual predomina en la aceituna (4).

En cuanto a la enfermedad de Huntington, el daño oxidativo es fundamental para la progresión de esta patología, pues induce al estrés oxidativo y hasta muerte neuronal, sobretodo en el cuerpo estriado del cerebro. Este perjuicio es ocasionado por la presencia de la proteína huntingtina mutada. Para poder realizar investigaciones, se ha ligado la función del ácido 3-nitropropanoico (3NP) en ratones con la inhibición de la enzima succinato deshidrogenasa, lo cual induce al estrés oxidativo y muerte neuronal. También mimetiza algunos aspectos de esta enfermedad, como podría ser los cambios neuroanatómicos, fisiológicos o químico, logrando un modelo similar al de EH. De esta forma logramos un prototipo que sirve como herramienta útil para el estudio de la fenomenología en mecanismos involucrados, y para el estudio de medidas terapéuticas (13).

Sin embargo, la administración de hidroxitirosol (HT) recupera los niveles de glutatión (un gran antioxidante que participa en la neutralización de radicales libres) y reduce el daño oxidativo. Como ya hemos dicho, el HT no es el único componente beneficioso que encontramos en el aceite de oliva, también encontramos el ácido oleico, entre otros. Se ha demostrado que el ácido oleico también es precursor en la reducción del grado de oxidación de lípidos, indicando una recuperación del nivel de glutatión (GSH) y revirtiendo hacia la normalidad el incremento de biomarcadores de daño oxidativo. También tiene la capacidad de evitar la caída de los niveles GABA (contribuye al control motor, la visión, regula la ansiedad, entre otras funciones corticales), además de no influir en los niveles de triglicéridos o colesterol en sangre ni en la función hepática. Los resultados de los artículos encontrados muestran que la administración de ambos componentes actúan ofreciendo protección antioxidante frente al daño oxidativo producido por la EH, desencadenado por el 3NP en el tejido nervioso. Estos resultados indican una reducción en el estrés oxidativo, restaurando los niveles de los sistemas antioxidantes a su

situación basal, junto con otros beneficios que actúan contra procesos fisiopatológicos, como podría ser la enfermedad cardiovascular (11,13).

En cuanto a ambas enfermedades neurodegenerativas, diversos estudios epidemiológicos afirman que consumir polifenoles, como es el caso del hidroxitirosol, reduce el riesgo de neurodegeneración y el declive cognitivo asociado a la edad. Esto en parte es debido a su gran capacidad de captar los radicales libres y proteger las células cerebrales frente a la peroxidación de los lípidos, ya que tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. A parte de ayudar a mejorar la función cognitiva, tiene efectos neuroprotectores contra la toxicidad inducida por β -amiloide, péptido relacionado con la apoptosis. Además, el HT tiene algunas ventajas que otros antioxidantes no tienen y le hace tan especial: su biodisponibilidad y el gran poder bioactivo (14).

En otro estudio se demostró que la administración dietética de aceite de oliva virgen extra a largo plazo contrarrestó disfunciones relacionadas con la edad, como la coordinación motora, la memoria conductual, la memoria visual, la fluidez verbal o los biomarcadores de estrés oxidativos mencionados anteriormente. Presenta un efecto directo a nivel de tejido neural, siendo capaz de fomentar la plasticidad neuronal para procesos de aprendizaje, memoria y cognición. Los pocos ensayos clínicos llevados a cabo sobre la población para investigar el efecto del aceite de oliva, se relacionan con la posible mejora contra los trastornos neurodegenerativos (11).

Respecto a la neurodegeneración crónica, se ha demostrado que el aceite de oliva y sus compuestos fenólicos reducen la deposición de enredos $A\beta$ y neurofibrilares interfiriendo a diferentes niveles con su producción y eliminación. Tiene la capacidad de disminuir los marcadores inflamatorios a nivel plasmático como la proteína C reactiva ultrasensible, la cual aumenta en presencia de placas seniles y fibrillas (9).

A pesar de que el aceite de oliva es más común en nuestra dieta, no puede faltar el consumo regular de aceite de pescado, cuya adherencia reduce la incidencia de patologías neurodegenerativas como el Alzheimer, en estudios epidemiológicos. Está formado por los ácidos docosahexaenoico (DHA) y

eicosapentaenoico (EPA), encargados de aportar fluidez en la membrana celular gracias a la creación de la balsa lipídica, de absorber radicales libres formados por el estrés oxidativo y de formar contactos sinápticos efectivos. Se ha descubierto que el DHA tiene la capacidad de reprimir genes relacionados en el desarrollo de la inflamación. Como consecuencia, disminuye las citoquinas pro-inflamatorias a nivel plasmático, causando efecto directo a nivel de tejido neural, siendo capaz de fomentar su plasticidad para los procesos de cognición, memoria y aprendizaje (6,13).

Además, a diferencia del omega 9 que encontramos en aceites vegetales (conocido por ser un ácido graso monoinsaturado que ayuda al mecanismo de eliminación de grasas, como el colesterol), el aceite de pescado es rico en omega 3. Este tiene la capacidad de minimizar e incluso eliminar la agregación en las placas, reduciendo su formación amiloide, y a parte de en el pescado lo podemos encontrar en los frutos secos, como por ejemplo, las nueces. También se ha descubierto que una suplementación diaria de aceite de pescado produce una mejora en la cognición en pacientes de edad avanzada con deterioro cognitivo, frente a pacientes que siguieron un placebo. Aunque los resultados son prometedores, no varían en cuestión de días; hay veces que se necesitan años para que produzca su efecto, ya que el mundo de la neurodegeneración avanza progresivamente muy despacio (5,7).

El ácido oleico y el hidroxitirosol no son los únicos componentes que hacen que el aceite de oliva sea tan beneficioso. Hay otros que también contribuyen con la captación de radicales libres, con la contrarresta de oxidaciones en las lipoproteínas, con el aumento de GSH, la mejora de la función cognitiva o la coordinación motora, como podría ser el ácido linoleico, la oleuropeína, el oleocantal o el tirosol (11).

Los componentes del aceite no son los únicos con propiedades beneficiosas en la dieta mediterránea, hay muchos otros que no se encuentran en los aceites, como por ejemplo, a excepción del HT o el tirosol, los biofenoles. Los podemos encontrar en la gran mayoría de verduras y frutas típicas de color rojizo o

morado (como las uvas o la berenjena), frutos secos como las nueces, legumbres como por ejemplo las lentejas, chocolate, vino tinto, café o té (9).

Los biofenoles son los compuestos fenólicos vegetales que incluyen otras acciones que van más allá de las capacidades antioxidantes y la neuroprotección. Uno de los protagonistas en nuestra dieta es, sin duda, el resveratrol. El resveratrol es un fenol natural que se encuentra en las uvas rojas, moras, cacahuetes, té y vino tinto. Aunque su mecanismo de acción no ha sido del todo aclarado, tiene la capacidad de atravesar el riego sanguíneo enriqueciendo todo el tejido cerebral, además de distribuirse por el resto de órganos y permanecer durante algunas horas (12).

Se ha probado con resultados positivos en trastornos neurodegenerativos, actuando como antioxidante: es inhibidor de la actividad del ácido 3-nitropropiónico. Actúa rescatando la disfunción neuronal y mejorando significativamente las deficiencias motoras y cognitivas que provocaba neurotoxicidad resultante en el modelo de ratones de la enfermedad de Huntington inducida por el 3NP. En esta patología, se ve alterada la función de un regulador principal en el metabolismo energético, llamado proliferador de peroxisomas (PGC-1 α), formando parte como coactivador de SIRT1 (cuya función es prolongar la longevidad y aumentar la supervivencia neuronal). Recientemente, se ha descubierto que el resveratrol aumenta significativamente la actividad de PGC-1 α , ayudando directamente a la activación de SIRT1. Esto se debe a que el compuesto fenólico ofrece protección a las neuronas contra la citotoxicidad de la poliglutamina huntingtina mutante (12,15).

Sin embargo, este fenol no produjo los mismos efectos neuroprotectores cuando su administración fue vía oral. Por lo tanto, los resultados de los estudios sugieren que los métodos de administración de este antioxidante deben ser investigados por sus capacidades para producir neuroprotección eficaz en la EH. Otro posible problema relacionado con el uso terapéutico del resveratrol: su escasa solubilidad en agua. A pesar de esto, es considerado como un "compuesto modelo" muy prometedor, ya que no solo ofrece

neuroprotección, sino que también mejora la sensibilidad a la insulina, ayuda en las patologías cardiovasculares, en el hígado o páncreas, asociándose a una mejor salud y extensión de vida (15).

Otro sustrato con un papel regulador fundamental en trastornos neurodegenerativos como podrían ser el Alzheimer o la enfermedad de Huntington, es la activación de ERK, el cual también proporciona neuroprotección, mientras que su inhibición provoca el aumento de la muerte celular. La ERK está relacionado con el aprendizaje y la memoria, dos indicadores muy útiles que han demostrado el efecto de algunos polifenoles sobre su activación, y consecuentemente, su neuroprotección. No solo el resveratrol tiene esta capacidad: se ha demostrado que la fisetina (polifenol proveniente del subgrupo de los flavonoides, que a continuación explicaremos) también tiene múltiples efectos beneficiosos para el ser humano. Se ha hallado que la fisetina mejora la activación de ERK sin activar el de JNK (promotor de la muerte celular) y aun así mantiene los niveles de ATP en presencia de estrés tóxico, lo que la hace una gran protectora en las células nerviosas que sufren estrés oxidativo. Tanto la fisetina como el resveratrol tienen actividad antioxidante directa, y son capaces de aumentar los niveles intracelulares de glutatión (16).

A parte de los fenoles mencionados anteriormente, existe una rama de este compuesto de la que también debemos hablar, pues tienen características beneficiosas similares y podrían incluirse en nuestra dieta mediterránea: los flavonoides. Los flavonoides interfieren en algunas de las vías implicadas en el envejecimiento cerebral y la neurodegeneración. Son capaces de aumentar la función de células del cerebro y la supervivencia neuronal debido a su carácter antioxidante, ya que pueden reducir el estrés oxidativo. Como resultado, dan lugar a una mejoría en la función cognitiva y en la modulación de las alteraciones del comportamiento (como podría ser en los cambios del estado de ánimo en la EH) (10).

Algunos de estos flavonoides implicados en la mejoría neurodegenerativa son: la fisetina, la citrina, la nobiletina, la apigenina, la quercetina, la rutina, la

catequina, la hesperidina o la genisteína. La mayoría de estos flavonoides los podemos encontrar en muchas frutas y verduras típicas de la dieta mediterránea, pues son sustancias fitoquímicas y se dedican a proteger las células del cuerpo humano. Todos estos compuestos han sido analizados y mediante estudios se ha demostrado que ayudan en la mejora del aprendizaje y la memoria en múltiples ensayos. Además, disminuyen los marcadores de estrés oxidativo, aumentan la actividad de la vía ERK, disminuyen la disfunción sináptica, reducen los indicadores a respuestas inflamatorias y aumentan los marcadores de actividad del factor neurotrófico, lo cual indica un buen desarrollo del factor de nervioso (10).

En último lugar y no por ello menos importante, encontramos otra familia de sustancias indispensables para el correcto desarrollo del cuerpo humano: las vitaminas. Entre muchas otra propiedades, tienen la de ser antioxidantes, ya que protegen contra especies reactivas de oxígeno y radicales que dañan las células cerebrales, debido al exceso de producto generado durante el metabolismo celular. Se han llevado a cabo diversas investigaciones para estudiar los mecanismos moleculares patogénicos en la neurodegeneración. Por ello y como bien sabemos, el desarrollo de modelos animales y celulares tanto de la EH como de la EA ofrece valiosas aproximaciones para el estudio de estas patologías (6).

El 3NP induce a modelos neuronales similares al de la EH, ya que selecciona las neuronas del cuerpo estriado y en ellas desempeña un papel importante en el daño celular. Como resultado, crea un deterioro del sistema de reparación del ADN y la disfunción mitocondrial, dando lugar a deterioro cognitivo y motor. Una de las vitaminas que más interfiere en este proceso ayudando a solventarlo, es la nicotinamida (vitamina B3), participando en la sintetización de los polímeros ADP-ribosa que se transfieren a proteínas receptoras, las cuales participan en la reparación del ADN. Se encuentra en alimentos como la levadura, la carne vacuna, la leche, los huevos, las verduras verdes, los porotos y los granos de cereal. (17).

El tratamiento de ratas con nicotinamida mejoró la función motora mediante el análisis de algunas pruebas, asociándose a una disminución de los marcadores de estrés oxidativo y un aumento en niveles de las enzimas antioxidantes, principalmente el glutatión (GSH). Redujo déficits motores mejorando el desequilibrio energético, ofreciendo una posible solución a los movimientos espasmódicos. También disminuyó el lactato deshidrogenasa y evitó la muerte neuronal en la región estriatal inducida por el 3NP. Por otro lado, en el Alzheimer se ha descubierto que mejora la función cognitiva en modelos rata, en parte gracias a su facilidad para ingresar en el cerebro (6,17).

No obstante, a pesar de que la nicotinamida es una vitamina con un rol muy poderoso en los procesos neurodegenerativas, no es la única. Por ejemplo, el retinol (vitamina A) ayuda en el buen funcionamiento del cerebro adulto. Aunque resulta imposible tomar muestras de cerebros humanos vivos, y en cerebros autopsiados la degradación del retinol es muy rápida, hay evidencia indirecta que respalda una concentración por debajo de la media de esta vitamina en personas con Alzheimer. Para reafirmar esta hipótesis, también se han evidenciado en estas personas grandes cantidades del sintetizador enzimático del retinol, conocido como retinaldeído deshidrogenasa (RALDH). Por otra parte, en el grupo de la vitamina B no solo encontramos la nicotinamida como beneficiosa. Existen las vitaminas B6, B9 y B12, las cuales también mejoran el rendimiento cognitivo, la función de autofagia y disminuyen la vulnerabilidad neuronal al estrés oxidativo gracias a sus funciones en los ciclos del folato y la metionina (6).

También encontramos el ácido ascórbico (vitamina C), el cual es un antioxidante soluble en agua. Actúa en la prevención de la peroxidación lipídica, creando defensa directa contra los radicales libres. Este fenómeno se debe a que los fosfolípidos son los principales afectados por la presencia de estos radicales, y esta vitamina, por su carácter liposoluble, es más afín con estos componentes celulares pudiendo prevenir su oxidación. Al igual que otras vitaminas, se ha encontrado que sus niveles estaban significativamente reducidos en pacientes con Alzheimer, aun manteniendo la ingesta adecuada de ácido ascórbico la dieta (6).

Otra vitamina esencial en nuestro día a día y muy común en la dieta mediterránea es la D. Entre otras muchas propiedades favorables en el funcionamiento fisiológico, tiene la de proteger el sistema nervioso central. Se asocia un nivel bajo de vitamina D con el deterioro cognitivo en las personas adultas, resultando más incidente en personas que sufren algún trastorno neurodegenerativo. La hipovitaminosis D está relacionada con la atrofia cerebral, ya que la ausencia de esta provoca inflamación en diferentes receptores de la vitamina D. Además, un estudio ha demostrado que la suplementación con vitamina D3 mejoró la memoria y cognición en pacientes con demencia (6).

Finalmente, otra vitamina bastante analizada y conocida por sus múltiples usos es la E, siendo el tocoferol la forma más activa. Tiene gran potencial antioxidante, pues como la vitamina C, protege los lípidos de la peroxidación en las membranas. Se ha demostrado que ejerce propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias, entre muchas otras no tan relacionadas de forma directa con la neurodegeneración, como la hipercolesterolemia. Esto se debe a que el tocoferol proporciona neuroprotección contra el estrés oxidativo provocado por las placas. Incluso se ha demostrado que la ausencia de esta vitamina puede llegar a causar la destrucción de la neurona mediante la atrofia de sus células. También, según algunos estudios, se ha encontrado que la vitamina E debe tomarse de fuentes alimenticias y no suplementos, ya que de esta última forma no se consume la gama completa de vitamina E (6,8).

Desafortunadamente, no todos los alimentos de la dieta mediterránea son tan beneficiosos para el cuerpo, y mucho menos para los procesos neurodegenerativos. Este es el caso de los productos lácteos, los cuales, según los estudios, tienen hasta un riesgo dos veces mayor de asociarse a una progresión más rápida en la manifestación de la enfermedad de Huntington, estando genéticamente predispuesto a tenerla. Para corroborarlo, se obtuvo que un menor consumo de lácteos se asocia con niveles más altos de urato, y se demostrando que los niveles más altos de urato se relacionaron con una progresión más lenta de la EH (18).

En los pacientes fenocvertidos de esta patología, se asoció como factor de riesgo principal la edad y la longitud de repetición de CAG. Estas mismas personas tuvieron la tendencia a una mayor ingesta calórica, independientemente de su IMC. Por otra parte, sin poder lograr relacionarlo, se asoció un IMC más alto con una disminución de la adherencia a la dieta mediterránea; con lo que podemos intuir que la correcta adherencia de esta dieta puede disminuir el IMC, a causa de una menor ingesta de calorías, pero todavía falta mucho por investigar (18,19).

Sin embargo, otro estudio reveló que un IMC mayor se asocia con una tasa de progresión de la EH más lenta. Posiblemente se debe a que la presencia de corea y movimientos involuntarios producen un mayor gasto de energía, lo que hace que se ingiera menos, entrando en un bucle de retroalimentación positiva nada beneficioso para el desarrollo de esta patología. Además, el sistema digestivo está también comprometido, ya que en estos pacientes se reduce la cantidad de grelina (hormona del hambre) en el estómago, interfiriendo en la regulación de la ingesta y peso corporal (17,19).

De todos modos, según los artículos encontrados, "la evidencia experimental sugiere que la restricción calórica puede ofrecer protección contra la pérdida neuronal relacionada con la edad y los trastornos neurodegenerativos, incluida la EH al aumentar la sensibilidad a la insulina, la expresión de la conocida proteína reguladora de la vida útil SIRT1, inducción de diversos factores de estrés y neurotróficos, y reducción del estrés neurooxidativo" (18).

En tercer y último lugar, encontramos evidencias sobre algunos de los componentes mencionados anteriormente, los cuales también causan efectos sobre el desarrollo de la fibrosis quística. Estos pacientes frecuentemente se asocian a una insuficiencia pancreática, lo que provoca alteraciones a la hora de descomponer grasas y proteínas ingeridas para ser absorbidas por el intestino. Se obtuvo que los sujetos con FQ con peor función pulmonar e insuficiencia pancreática tenían niveles más bajos de ácidos grasos linoleico y omega-6. Mostraron niveles anormales de estos ácidos grasos en el plasma,

membranas celulares y tejidos, sugiriendo un metabolismo anormal de los ácidos grasos en estos pacientes (20).

También se encontraron niveles bajos de ácido docosahexaenoico (DHA), no solo en personas desnutridas o con mala absorción, sino también en las personas con insuficiencia pancreática o mala función pulmonar. Este dato reflejó defectos en el metabolismo de los lípidos. Una posible respuesta a estos bajos niveles de ácidos grasos típicos de la dieta (aceite de oliva en caso del linoleico, y aceite de pescado en caso del DHA), podría deberse a la aceleración del metabolismo del ácido araquidónico en estas personas. Debido a su contribución con el bloqueo de síntesis de estos ácidos, ayuda consecuentemente a la facilitación a los procesos inflamatorios (20).

Además, otro estudio encontró que la suplementación de los ácidos grasos omega 3 mejoraban la función de las membranas celulares, ejerciendo efectos antiinflamatorios. También se demostró que esta suplementación durante 8 meses mejoraba la concentración de ácido linoleico en el cuerpo; además de indicar mejoría en los volúmenes de esputo. De igual modo, el aumento de la ingesta de las grasas del aceite de pescado tanto del aceite de oliva se atribuyó directamente al aumento de enzimas pancreáticas, disminuyendo o controlando los síntomas de la esteatorrea, otro síntoma muy común en la FQ. Sin embargo, hay otros estudios que evidencian que la adherencia mediterránea no es suficiente, pues necesitarían algún tipo de suplementación para normalizar los perfiles de ácidos grasos. Falta investigación para identificar el vínculo casual entre la anormalidad lipídica y la disfunción inducida por la fibrosis (3,20).

Por otro lado, también encontramos influencias sobre el desarrollo de esta patología en el campo de los polifenoles. Se ha descubierto que algunos de estos polifenoles, en concreto el resveratrol (mencionado anteriormente), la epicatequina (muy común en la cebolla) y la quercetina (abundante en el cacao), disminuyen la rigidez cortical de las células endoteliales e interfiere en el mecanismo de hinchazón del glicocálix endotelial (eGC). El eGC es encargado de regular la permeabilidad vascular, lo que una alteración suya

supondría la formación de edemas. También alteran la función del gen CFTR, cuya pérdida provoca la reducción del transporte epitelial, y como consecuencia de ello, promueve la inflamación pulmonar al aumentar la permeabilidad endotelial (21).

De todos modos, el resveratrol no solo es útil para la neuroprotección o puede influir negativamente en los mecanismos de inflamación pulmonar. Entre otras características de la parte beneficiosa de este polifenol, mejora la condición del epitelio sinonasal humano. En estos pacientes, el volumen y viscosidad en esta zona se ven interferidos por el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), afectando a múltiples sistemas de órganos, incluidos los sinos. Los cilios no pueden funcionar de la manera que deberían por la excesiva mucosidad viscosa, comprometiéndolo y facilitando a una estasis crónica de moco. Esta situación provoca un ambiente ideal a las bacterias para propagarse dentro de las vías respiratorias, ocasionando infecciones y enfermedades pulmonares, las cuales son la causa primaria de morbilidad y mortalidad en pacientes con FQ (21,22).

Afortunadamente, se ha investigado que el resveratrol es un modulador que mejora la secreción de Cl en el epitelio sinonasal, contrarrestando la sintomatología inducida por la fibrosis y disminuyendo el volumen y la viscosidad de sus secreciones. Además, este compuesto tiene la capacidad de restaurar la profundidad de la superficie de la vía aérea con hipoxia reducida, reduciendo mismamente esta hipoxia generada en el epitelio sinonasal (22).

Para finalizar con los efectos del resveratrol, cabe destacar otra característica también beneficiosa de este. En un estudio con ratones, se ha evidenciado que este polifenol incrementa la respuesta a la isoprenalina, provocando directamente un incremento en la tasa de secreción salival. Este aumento de saliva se debe a que el resveratrol estimula la secreción β -adrenérgica, de ahí a que haya una mejor afinidad con la isoprenalina y facilite su función (23).

En cuanto al campo de los productos lácteos, la fibrosis parece tener resultados más prometedores que los efectos generados en las patologías neurodegenerativas. Parece ser que la lactoferrina (Lf), glucoproteína

sintetizada por las glándulas exocrinas, se encuentra en cantidades mayores en las secreciones de las vías respiratorias de pacientes con FQ con infección que en sujetos sanos. Aquí viene la importancia de la lactoferrina bovina derivada de la leche (bLf) (regulador principal de la homeostasis inflamatoria y del hierro): su adición a las capas celulares durante la infección de FQ disminuye la interleucina proinflamatoria, y además aumenta la expresión antiinflamatoria. Los resultados evidencian que la bLf tiene un papel importante en la protección de células relacionadas con el daño causado por la inflamación de la fibrosis. Según los estudios, la bLf extiende su potencial terapéutico multifuncional gracias a su propiedad antiinflamatoria natural, segura y potente (24).

Finalmente, el último grupo de sustancias orgánicas el cual falta por comentar su efecto en el desarrollo de la fibrosis, es el de las vitaminas. Al contrario que en el Alzheimer o la EH, solo hemos encontrado dos vitaminas que puedan influir en esta patología y de manera beneficiosa: la vitamina E y D.

Las personas que padecen fibrosis quística junto con la insuficiencia pancreática, tienen un mayor riesgo de malabsorción de vitaminas liposolubles. En estos pacientes la vitamina E se prescribe de manera rutinaria, para prevenir deficiencias relacionadas con una mala absorción de grasas. Se ha encontrado el nivel de tocoferol disminuye durante la exacerbación pulmonar, y se restaura al tratar con antibióticos. Estos niveles bajos podrían ser consecuencia por la inflamación provocada por esta enfermedad. Aun así, no se ha encontrado evidencia de que niveles más altos de tocoferol tuvieran efectos más protectores, únicamente se ha encontrado evidencia en su déficit (25,26).

Por otra parte, respecto a la vitamina D, hasta el 90% de pacientes con fibrosis tienen deficiencia con ella. Esto no solo puede contribuir a una mala salud ósea, ya que disminuye su mineralización; también continúan investigaciones sobre la función que tiene esta vitamina en la función pulmonar y de sus infecciones. Cada vez se respalda más su rol antiinflamatorio e inmunomodulador: sus altas concentraciones pueden desplazar el microbioma

intestinal hacia un perfil favorable y menos inflamatorio. También se ha asociado que unos niveles bajos pueden dar lugar a problemas de sueño y disminución de apetito en pacientes con poliposis nasal, los cuales tenían más posibilidades de obtener cultivos nasales positivos (2).

Además, otros estudios han revelado que la disminución de la producción local de calcitriol (forma inactiva de vitamina D) podría conducir a un daño inflamatorio severo en los pulmones. Esto podría ocasionar deterioro en la función respiratoria, poniendo en riesgo la calidad de vida de las personas que padecen la enfermedad. Sin embargo, actualmente no es posible estimar la contribución relativa que crea la insuficiente producción de vitamina D hacia el daño pulmonar (27).

7. Conclusión

En conclusión, tras analizar los diferentes artículos podemos decir que los resultados de esta revisión bibliográfica responden a los objetivos planteados. Es importante destacar que el desarrollo de estas enfermedades, debido a su carácter hereditario, es inminente y no podemos evitar su aparición. Por ello, debemos prevenirla y cuidarla tanto como podamos con nuestros hábitos de vida saludables, retrasando su desarrollo progresivo y sacando provecho de los factores protectores que nos rodean, entre ellos, la dieta. Según los estudios, parece que la correcta adherencia a la dieta mediterránea, puede favorecer a prevenir o paliar los efectos perjudiciales producidos por las patologías y ser un campo prometedor para su uso terapéutico. No obstante, también hay algunos grupos de alimentos que no parecen ser tan beneficiosos e incluso ayudan al desarrollo sintomatológico de algunas enfermedades hereditarias. Para ello, debemos ser conscientes de las necesidades de cada patología y adaptar la dieta mediterránea coherentemente con la alimentación óptima para cada persona (3,8).

Tanto el Alzheimer como la enfermedad de Huntington, son enfermedades neurodegenerativas, por lo que la alimentación es un factor vital. Desafortunadamente, todavía no se han encontrado tratamientos que las curen o prevengan, aunque sí se han encontrado alimentos que ayudan a retrasar su aparición y progresión. Uno de ellos alimentos es el aceite de oliva, el cual posee hidrotiroxisol y ácido oleico, y ejercen neuroprotección antioxidante frente al daño oxidativo inducido por el ácido 3-nitropropanoico en el tejido nervioso. Es importante saber que no es lo mismo consumir aceite de oliva refinado que el virgen extra, pues conserva mejor sus propiedades. Reduce el grado de oxidación de lípidos y recupera los niveles de glutatión cerebral, ofreciendo como resultado la reducción en el estrés oxidativo. Del mismo modo ocurriría con el aceite de pescado, el cual se ha comprobado que disminuye las citoquinas encargadas de la inflamación en los tejidos, dando resultados prometedores en los procesos cognitivos. Es importante consumirlos desde

edades tempranas y no cuando comienzan los efectos de la neurodegeneración para poder prevenirlo y obtener más efectividad en sus funciones (11,13).

Aparte del hidroxitirosol, existen más polifenoles prometedores, como podrían ser la fisetina y el resveratrol. Parecen comportarse como fármacos de objetivos múltiples que tienen varias características beneficiosas, aplicables en parámetros de co-tratamiento con fármacos que tratan la neurodegeneración en EH o EA. Estos dos polifenoles tienen la capacidad de poder atravesar la barrera hematoencefálica y mantener la vía de señalización ERK activada, ayudando directamente a preservar las funciones cerebrales (16).

Gracias a sus múltiples modos de acción, tienen gran potencial de éxito terapéutico para contrarrestar los trastornos neurológicos. Aun así, se necesitan más ensayos clínicos para proporcionar una visión más amplia y clara sobre su beneficio, ya que la mayoría de estudios se han probado en modelos rata por la dificultad de estudio del tejido cerebral en pacientes vivos. De esta forma, poco a poco se están consiguiendo las concentraciones biológicamente relevantes para conseguir un óptimo potencial preventivo y terapéutico (11).

En cuanto al resveratrol, aparte de ser conocido por sus varias funciones neuroprotectoras y ser presentado como uno de los principales candidatos para aplicarlo en tratamientos neurológicos, tiene otras características. Es un compuesto atractivo por los estudios, ya que se ha demostrado que mejora las funciones mitocondriales y la biogénesis a través de la vía SIRT1, corroborando sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Aun así, debemos recordar que un posible problema de este polifenol es su poca solubilidad en agua, cosa que podría complicar su posible uso terapéutico. En nuestro día a día, lo encontramos principalmente en el vino, y no por ello debemos abusar de su consumo: se aconseja tomar durante algunas comidas y siempre con moderación, suprimiendo algún supuesto riesgo paralelo de su ingesta (15).

Otro grupo de compuestos fenólicos es el de los flavonoides, los cuales alteran múltiples vías implicadas en el envejecimiento del cerebro y las enfermedades

neurodegenerativas. Tienen la capacidad de aumentar la función de las células cerebrales y la supervivencia neuronal reduciendo el daño oxidativo inducido por el estrés. Esto se debe a su contribución con la activación de las vías de señalización del factor neurotrófico y su capacidad de prevenir alteraciones en el procesamiento de proteínas, reduciendo la disfunción sináptica e inhibiendo respuestas antiinflamatorias. Se ha evidenciado que los flavonoides mejoran la función cognitiva y modulan alteraciones en el comportamiento; tienen potencial para actuar como terapias multifactoriales para reducir el impacto de la neurodegeneración. Sin embargo, también se necesita trabajar más en la investigación de este campo para tomar más en serio estos compuestos como posibles tratamientos terapéuticos o preventivos. De este modo, lograríamos desarrollar mejores enfoques de administración que hagan más efectiva su función en el cerebro, y se podría determinar qué flavonoides tienen más éxito clínico y qué efecto tendrían la sinergia de estos (10).

También las vitaminas ofrecen beneficios en las patologías neurodegenerativas. En general, la gran mayoría han demostrado que un exceso de ellas no aportan resultados positivos, y que debemos mantenerlas en los niveles fisiológicos correctos, ya que el perjuicio se produce cuando hay un déficit de estas vitaminas. Las vitaminas A, B, C, D y E (en sus formas más comunes) han demostrado mejoría en el deterioro cognitivo y motor. Aportan la disminución de los marcadores de estrés oxidativo y el aumento de los niveles de enzimas antioxidantes (6,17).

Por otro lado, aunque se siga una adherencia adecuada de la dieta mediterránea en personas con corea de Huntington, no todo es beneficioso. En algunos estudios se ha asociado que un mayor consumo de productos lácteos da un riesgo dos veces mayor de fenoc conversión, y que puede ser sustituto de los niveles más bajos de urato, el cual se asoció a una progresión de la EH una vez manifestada. Respecto al Alzheimer, no se ha encontrado, en los componentes de interés, algún perjuicio que pueda acelerar el proceso neurodegenerativo (18).

En estas dos patologías, independientemente de la causa del trastorno, la edad es el factor de riesgo con más peso durante el desarrollo. Debido a los múltiples cambios del cerebro en su envejecimiento, es poco probable que enfocar un solo cambio sea efectivo para su tratamiento. Por ello, se necesitan compuestos que tengan múltiples actividades biológicas que puedan afectar a diversos cambios a la vez en el tejido nervioso del cerebro para disminuir y ralentizar al máximo la progresión de estas patologías (9).

Concluyendo con las enfermedades neurodegenerativas, destacar que, en general, una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asoció con mejoras en el deterioro motor y sobretodo cognitivo, ya que se observó mejoras en el rendimiento de la memoria, el lenguaje, la percepción visoespacial. Este beneficio se debe a las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de los alimentos que poseen los compuestos mencionados, mejorando la calidad y esperanza de vida. No obstante, faltan datos de estudios humanos y los mecanismos antiinflamatorios exactos que relacionan la dieta mediterránea con la función cognitiva, pues no todos son precisos y muchos son esquivos. La evidencia cada vez es mayor y aporta que su adherencia ofrece un rol neuroprotector, pero las asociaciones causales entre la dieta y los trastornos neurodegenerativos siguen siendo inciertas (7,8).

Para finalizar, hay que aclarar que en la fibrosis quística la dieta también es un factor crucial, y que en muchos casos puede actuar como protector, dependiendo del uso que le demos. A diferencia que la EH, el consumo usual de productos lácteos parece ser que sí favorece en pacientes con fibrosis, pero no a todos. Los resultados evidencian que la bLf ofrece protección a las células infectadas, relacionadas con la inflamación: tiene la capacidad de modular los genes inflamatorios regulados en respuesta a la invasión bacteriana. De los ensayos clínicos, los datos confirman que la bLf está emergiendo como una molécula antiinflamatoria natural segura y potente, extendiendo así el potencial terapéutico de esta proteína multifuncional (24).

En cuanto a los aceites, se obtuvieron bajos niveles de ácido linoleico en las personas más graves, lo que sugiere que esta patología tiene el metabolismo

del ácido araquidónico acelerado; consecuentemente, se produce la inflamación de los pulmones. El empeoramiento de las funciones respiratorias no se debe al déficit de estos ácidos grasos, todo lo contrario: el agravamiento de la situación es la causante de este déficit. Se está investigando si debe ser necesario un suplemento tanto de ácido linoleico como de ácidos grasos omega-3, pero es difícil a causa de que los datos pueden ser fácilmente sesgados debido al pequeño número de participantes, sin poder generalizar a todo el colectivo. Por lo tanto, lo único que sabemos es que la FQ induce al desequilibrio del metabolismo de los lípidos, agravando la sintomatología y que debemos adherirnos correctamente al consumo tanto de aceite de oliva como de pescado (3,20).

Por otra parte, los polifenoles de los cuales anteriormente hemos conocido su efecto neuroprotector, este caso, juegan a doble banda. Por un lado, el resveratrol, la epicatequina y la quercetina se han probado de que alteran el gen CFTR de la FQ y como consecuencia da lugar al hinchazón de eGC, simultáneamente de que disminuyen la rigidez cortical de las células endoteliales. Esto causa alteración en la regulación de la permeabilidad vascular y empeora la sintomatología, como por ejemplo empeorando la viscosidad de la capa periciliaria de los epitelios de las vías respiratorias, poniendo en riesgo la salud del sistema respiratorio (21).

Sin embargo, otros estudios respaldan que el resveratrol es beneficioso para el tratamiento de la FQ para algunas manifestaciones sintomatológicas. Por ejemplo, tiene la capacidad de modular la secreción de Cl dependiente de CFTR en el epitelio sinonasal, alcanzando las glándulas salivales y aumentando la secreción β -adrenérgica. Además, restaura la profundidad de la superficie de la vía aérea con hipoxia reducida, mejorando ambas propiedades la función de las vías respiratorias y nasales. Todavía falta por indagar e investigar en el campo de los polifenoles, ya que varios estudios contradicen su postura en el impacto del desarrollo de esta enfermedad debido a su gran multifuncionalidad en el cuerpo humano (22,23).

Finalmente, debemos hablar de otro grupo de sustancias que, según lo visto, ofrece beneficios en todas y cada una de las enfermedades seleccionadas: las vitaminas. A diferencia de las enfermedades neurodegenerativas, en la FQ solo se ha encontrado evidencia en la vitamina E y D. Los pacientes que sufren esta patología, generalmente acompañada de insuficiencia pancreática, reciben suplementos de vitamina E para prevenir deficiencias. Se ha sugerido que los niveles más altos de tocoferol en las células podrían tener efectos protectores sobre la función pulmonar (25,26).

Del mismo modo, la deficiencia de vitamina D en estas personas también es frecuente, lo que se relaciona con exacerbaciones inflamatorias. Hay evidencia sobre los efectos de esta vitamina en la salud respiratoria y la microbioma intestinal, ambas alteradas comúnmente por el desarrollo de la fibrosis. Estos resultados son prometedores, pues destacan la necesidad de investigar con más profundidad para poder determinar resultados beneficiosos a corto plazo, ya que se ha visto que las propiedades antiinflamatorias y protectoras del calcitriol pueden dar mucho juego en el campo terapéutico (2,27).

A pesar de que falta mucha investigación en el campo de la alimentación, hay hipótesis de que la dieta mediterránea puede ser un favorable para prevenir tanto como se pueda su aparición y evolución, teniendo en cuenta que no todos los alimentos serán favorables. Esta falta de análisis, en parte se debe por la dificultad de estudio (en el caso de la neurodegeneración), ya que el cerebro es el órgano más complejo y del cual menos conocimientos tenemos. Además, dos de ellas son conocidas como enfermedades raras, etiquetadas así por la poca incidencia que sufre el mundo con estas patologías. Esto significa que no incentiva tanto apostar por la investigación de este estilo de enfermedades, ya que actualmente interesan más otros estudios que pueden ser más útiles en un abanico más amplio de personas, además de poder generar más ganancias económicas (3,19).

Debemos ser conscientes de la situación y del poder que tienen sobre el cuerpo los patrones dietéticos, y más la región Europea, la cual juega con la ventaja de ofrecer protección en estas enfermedades, sin necesidad de abusar

de tratamientos farmacológicos que solo abarcan su sintomatología. Aun así, la adherencia a esta dieta como norma general, no puede compensar las anomalías producidas en estas enfermedades hereditarias, pero parece ser un terreno sólido para comenzar futuras intervenciones (7).

8. Bibliografía

1. Pogue RE, Cavalcanti DP, Shanker S, Andrade R V., Aguiar LR, de Carvalho JL, et al. Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources. *Drug Discov Today* [Internet]. 2018;23(1):187–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2017.11.002>
2. Le TN. Updates in vitamin D therapy in cystic fibrosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25(6):361–5.
3. Strandvik B. Mediterranean diet and cystic fibrosis. *Br J Nutr*. 2006;96(2):199–200.
4. Alconchel-Gago F, Santamaría A, Túnez I. Antioxidant effect of oleic acid and hydroxytyrosol in an experimental model similar to Huntington's disease. *Actual Medica*. 2014;99(792):60–4.
5. Cremonini AL, Caffa I, Cea M, Nencioni A, Odetti P, Monacelli F. Nutrients in the Prevention of Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019.
6. Botchway BOA, Moore MK, Akinleye FO, Iyer IC, Fang M. Nutrition: Review on the possible treatment for Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2018;61(3):867–83.
7. McGrattan AM, McGuinness B, McKinley MC, Kee F, Passmore P, Woodside J V., et al. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Curr Nutr Rep*. 2019;8(2):53–65.
8. Miranda A, Gómez-Gaete C, Mennickent S. Dieta mediterránea y enfermedad de Alzheimer. *Rev Med Chil* [Internet]. 2017;145(Figura 1):501–7. Available from: <http://www.revistamedicadechile.cl/ojs/index.php/rmedica/article/view/4808/2944>
9. Omar SH. Mediterranean and MIND diets containing olive biophenols reduces the prevalence of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11).
10. Maher P. The potential of flavonoids for the treatment of neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12).

11. Angeloni C, Malaguti M, Barbalace MC, Hrelia S. Bioactivity of olive oil phenols in neuroprotection. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):1–27.
12. Ho DJ, Calingasan NY, Wille E, Dumont M, Beal MF. Resveratrol protects against peripheral deficits in a mouse model of Huntington's disease. *Exp Neurol.* 2010;225(1):74–84.
13. Morales-Martínez A, Sánchez-Mendoza A, Martínez-Lazcano JC, Pineda-Farías JB, Montes S, El-Hafidi M, et al. Essential fatty acid-rich diets protect against striatal oxidative damage induced by quinolinic acid in rats. *Nutr Neurosci.* 2017;20(7):388–95.
14. de Pablos RM, Espinosa-Oliva AM, Hornedo-Ortega R, Cano M, Arguelles S. Hydroxytyrosol protects from aging process via AMPK and autophagy; a review of its effects on cancer, metabolic syndrome, osteoporosis, immune-mediated and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res [Internet].* 2019;143(January):58–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.03.005>
15. Tellone E, Galtieri A, Russo A, Giardina B, Ficarra S. Resveratrol : Un Enfoque en varias enfermedades neurodegenerativas. 2015;
16. Maher P, Dargusch R, Bodai L, Gerard PE, Purcell JM, Marsh JL, et al. la activación de ERK por el setin polifenoles fi y resveratrol proporciona neuroprotección en múltiples modelos de la enfermedad de Huntington. 2011;20(2):261–70.
17. Sidhu A, Diwan V, Kaur H, Bhateja D, Singh CK, Sharma S, et al. Nicotinamide reverses behavioral impairments and provides neuroprotection in 3-nitropropionic acid induced animal model of Huntington's disease: implication of oxidative stress- poly(ADP- ribose) polymerase pathway. *Metab Brain Dis.* 2018;33(6):1911–21.
18. Gu Y, Eberly S, Scarmeas N, Oakes D, Shoulson I. Relación de la dieta mediterránea y la ingesta calórica a la enfermedad inHuntington Phenoconversion. 2013;10032:1–7.
19. Cubo E, Rivadeneyra J, Armesto D, Mariscal N, Martinez A, Camara RJ, et al. Relationship between Nutritional Status and the Severity of Huntington's Disease. A Spanish Multicenter Dietary Intake Study. *J Huntingtons Dis.* 2015;4(1):75–85.
20. Oliveira G, Dorado A, Oliveira C, Padilla A, Rojo-Martínez G, García-Escobar E, et al. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult Mediterranean population with cystic fibrosis. *Br J Nutr.* 2006;96(2):343–9.
21. Peters W, Kusche-Vihrog K, Oberleithner H, Schillers H. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is involved in polyphenol-induced swelling of the endothelial glycocalyx. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med [Internet].* 2015;11(6):1521–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2015.03.013>

22. Banks C, Freeman L, Cho DY, Woodworth BA. Acquired cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. 2018;4(3):193–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2018.09.001>
23. Dhooghe B, Bouckaert C, Capron A, Wallemacq P, Leal T, Noel S. Resveratrol increases F508del-CFTR dependent salivary secretion in cystic fibrosis mice. *Biol Open*. 2015;4(7):929–36.
24. Valenti P, Catizone A, Pantanella F, Frioni A, Natalizi T, Tendini M, et al. Lactoferrin decreases inflammatory response by cystic fibrosis bronchial cells invaded with *Burkholderia cenocepacia* iron-modulated biofilm. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(4):1057–68.
25. Woestenenk JW, Broos N, Stellato RK, Arets HGM, Van Der Ent CK, Houwen RHJ. Vitamin e intake, α -tocopherol levels and pulmonary function in children and adolescents with cystic fibrosis. *Br J Nutr*. 2015;113(7):1096–101.
26. Okebukola PO BJ. Cochrane Database of Systematic Reviews Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis (Review). 2017;(3). Available from: www.cochranelibrary.com
27. Douros K. Cystic fibrosis and Vitamin D: The quest for more pieces of the puzzle. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2016;105(7):854.

9. Anexos

Título	Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources	
Autor/es	Robert E.Pogue, Denise P.Cavalcanti, Shreya Shanker, Rosangela V.Andrade, Lana R.Aguiar y Fabrício F.Costa	
Código de referencia interna	1	
Cita bibliográfica	Pogue RE, Cavalcanti DP, Shanker S, Andrade R V., Aguiar LR, de Carvalho JL, et al. Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources. Drug Discov Today [Internet]. 2018;23(1):187–95.	
Introducción	Las enfermedades genéticas raras afectan a nivel mundial, y para muchas de ellas hay escasa información. Esto puede ofrecer dificultades para investigar y avanzar a nivel terapéutico.	
Objetivos del estudio	- Recoger información para facilitar el tratamiento de estas enfermedades.	
Metodología	Tipo de estudio	Revisión sistemática
	Año de realización	2017
	Técnica recogida de datos	Técnicas cualitativas (referencias bibliográficas, perspectivas de diferentes autores)
	Población y muestra	Personas con enfermedades genéticas raras
Discusión planteada	Las industrias farmacéuticas no ven ventajas en el tratamiento de enfermedades raras, lo que implica un alto coste y afecta al mercado biomédico. Aun así, hay avances tecnológicos que favorecen la comprensión de trastornos raros.	
Conclusiones del estudio	Si incitamos al uso de tecnologías para recopilar información útil, es más posible facilitar el diagnóstico e intervenciones terapéuticas de enfermedades raras.	
Escala Likert	2	
Nivel de evidencia (SIGN)	2+	
Grado de recomendación	C	

Título	Updates in Vitamin D Therapy in Cystic Fibrosis	
Autor	Trang N. Le	
Código de referencia interna	2	
Cita bibliográfica	Le TN. Updates in vitamin D therapy in cystic fibrosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018;25(6):361–5.	
Introducción	La vitamina D tiene un rol importante en la salud ósea en personas con FQ. Afortunadamente, se están encontrando nuevos efectos que parecen beneficiosos en el desarrollo de esta patología.	
Objetivos del estudio	Resumir los avances recientes sobre el papel de la vitamina D y el tratamiento de la deficiencia de vitamina D en la fibrosis quística.	
Metodología	Tipo de estudio	Revisión bibliográfica
	Año de realización	2018
	Técnica recogida de datos	Técnicas cualitativas (referencias bibliográficas)
	Población y muestra	Sujetos con FQ
Discusión planteada	Se resumen los desarrollos emergentes en la fibrosis quística con respecto a la terapéutica y los efectos de la vitamina D sobre la salud ósea, la inflamación, el microbioma y el metaboloma.	
Conclusiones del estudio	Se deben tratar los bajos niveles de vit.D para la salud ósea en la FQ. Cada vez hay más datos sobre los efectos extraesqueléticos de la vit.D, lo que implica efectos beneficiosos en pacientes con FQ como la mejora de la función respiratoria.	
Escala Likert	4	
Nivel de evidencia (SIGN)	2+	
Grado de recomendación	D	

Título	Updates in Vitamin D Therapy in Cystic Fibrosis	
Autor	British Journal of Nutrition	
Código de referencia interna	3	
Cita bibliográfica	Strandvik B. Mediterranean diet and cystic fibrosis. Br J Nutr. 2006;96(2):199–200.	
Introducción	Los pacientes con fibrosis quística presentan bajo nivel de ácidos grasos n-3 y n-6, cosa que podría mejorarse con el seguimiento de la dieta mediterránea	
Objetivos del estudio	Analizar los niveles de ácidos grasos en el cuerpo de personas con FQ con la adherencia a la dieta mediterránea	
Metodología	Tipo de estudio	Casos - controles
	Año de realización	2006
	Técnica recogida de datos	Seguimiento analítico de los pacientes seleccionados
	Población y muestra	Pacientes adultos con fibrosis quística
Resultados relevantes	La dieta mediterránea mejora los niveles de ácidos grasos gracias al consumo de aceite de oliva y de pescado	
Conclusiones del estudio	La dieta mediterránea no puede compensar las anomalías causadas por la FQ en los ácidos grasos del cuerpo, pero parece ser un buen camino para tratar con esta enfermedad ya que se han encontrado resultados prometedores	
Escala Likert	2	
Nivel de evidencia (SIGN)	2-	
Grado de recomendación	B	

Título	Efecto antioxidante del ácido oleico e hidroxitirosol en un modelo experimental similar a la enfermedad de Huntington	
Autor	Isaac Túnez	
Código de referencia interna	4	
Cita bibliográfica	Alconchel-Gago F, Santamaría A, Túnez I. Antioxidant effect of oleic acid and hydroxytyrosol in an experimental model similar to Huntington's disease. Actual Medica. 2014;99(792):60–4.	
Introducción	Los radicales libres juegan un papel fundamental en la alteración neuronal que tiene lugar en enfermedades neurodegenerativas como la EH y en el envejecimiento cerebral. Se ha asociado la dieta Mediterránea con la reducción del riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas, gracias en gran parte al aceite de oliva.	
Objetivos del estudio	Comprobar si el ácido oleico y el hidroxitirosol ejercen un efecto antioxidante protector en el cerebro ante el estrés oxidativo inducido por el ácido 3-nitropropiónico.	
Metodología	Tipo de estudio	Casos - controles
	Año de realización	2014
	Técnica recogida de datos	Análisis estadístico diario de los resultado
	Población y muestra	20 ratas "Wistar" de peso promedio al inicio del estudio de 230 g y 3 meses de edad
Resultados relevantes	La administración del ácido oleico o hidroxitirosol tras la inyección con 3NP (causante de la disminución de GSH y aumento de la oxidación lipídica) provocó la disminución en los niveles de productos de lipoperoxidación	
Discusión planteada	Tras la administración por sonda gástrica, se demuestran las propiedades antioxidantes del ácido oleico y el hidroxitirosol en el tejido cerebral de rata, ofreciendo protección cardiovascular y neuronal.	
Conclusiones del estudio	La administración de hidroxitirosol y ácido oleico actúa ejerciendo protección antioxidante frente al daño oxidativo inducido por 3NP en el tejido nervioso.	
Escala Likert	4	
Nivel de evidencia (SIGN)	2-	
Grado de recomendación	C	

Título	Nutrients in the Prevention of Alzheimer's Disease	
Autoras	Anna Laura Cremonini, Irene Caffa, Michele Cea, Alessio Nencioni, Patrizio Odetti, Fiammetta Monacelli	
Código de referencia interna	5	
Cita bibliográfica	Cremonini AL, Caffa I, Cea M, Nencioni A, Odetti P, Monacelli F. Nutrients in the Prevention of Alzheimer's Disease. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019.	
Introducción	Hasta la fecha, los tratamientos farmacológicos y la suplementación de nutrientes individuales han sido poco efectivos en términos de prevención y tratamiento de la EA, mientras que las estrategias alternativas basadas en enfoques multimodales (dieta, ejercicio y entrenamiento cognitivo) parecen ser más prometedoras	
Objetivos del estudio	Resumir la evidencia preclínica y clínica actualmente existente con respecto a la dieta mediterránea para el retraso neurodegenerativo	
Metodología	Tipo de estudio	Revisión sistemática
	Año de realización	2019
	Técnica recogida de datos	Referencias bibliográficas basadas en cohortes y perspectivas de diferentes autores
	Población y muestra	Personas con Alzheimer
Conclusiones del estudio	Hasta la fecha, no es posible establecer con certeza una relación causal entre la dieta y el desarrollo de AD porque todavía hay muchos factores de confusión y sesgos. Los medicamentos existentes solo tratan la sintomatología, no su prevención. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de nuevos enfoques terapéuticos complementarios, y en este contexto, la modulación de los hábitos alimenticios y las intervenciones nutricionales bien realizadas podrían ser una herramienta útil y económica, y la alimentación saludable parece ser un factor protector poderoso.	
Escala Likert	4	
Nivel de evidencia (SIGN)	2++	
Grado de recomendación	D	

Título	Nutrition: Review on the possible treatment for Alzheimer's disease	
Autores	Benson O.A. Botchwaya,b, Masania K. Mooreb, Faith O. Akinleyeb, Ishwari C. Iyerb and Marong Fang	
Código de referencia interna	6	
Cita bibliográfica	Botchway BOA, Moore MK, Akinleye FO, Iyer IC, Fang M. Nutrition: Review on the possible treatment for Alzheimer's disease. J Alzheimer's Dis. 2018;61(3):867–83.	
Introducción	El tratamiento efectivo de la EA a propósito de la erradicación completa de la enfermedad sigue siendo difícil debido a las complejidades relacionadas con la fisiopatología de la enfermedad. La nutrición tiene y sigue desempeñando un papel destacado en la supervivencia de los organismos vivos, sin excepción para los seres humanos.	
Objetivos del estudio	Recoger información que plasme el efecto de algunos compuestos o alimentos en desarrollo del Alzheimer	
Metodología	Tipo de estudio	Revisión sistemática
	Año de realización	2017
	Técnica recogida de datos	Técnicas cualitativas (referencias bibliográficas)
	Población y muestra	Personas con Alzheimer
Conclusiones del estudio	Ante la inexistencia de una solución que erradique el Alzheimer, tratamos con factores que nos envuelven que pueden ser beneficiosos, como la alimentación. Hay evidencia de que un déficit de vitaminas en el cuerpo puede ayudar al progreso neurodegenerativo, actuando estas como factor protector en caso de tener concentraciones óptimas. No obstante, hasta que se determinen los tratamientos efectivos y los mecanismos preventivos, la EA seguirá representando una gran carga para las personas de edad avanzada, especialmente aquellas en Europa occidental, donde se cree que la enfermedad es prevalente.	
Escala Likert	4	
Nivel de evidencia (SIGN)	3	
Grado de recomendación	D	

Título	Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease	
Autores	Andrea M. McGratta, Bernadette McGuinness, Michelle C. McKinley, Frank Kee, Peter Passmore, Jayne V. Woodside, Claire T. McEvoy	
Código de referencia interna	7	
Cita bibliográfica	McGrattan AM, McGuinness B, McKinley MC, Kee F, Passmore P, Woodside J V., et al. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. Curr Nutr Rep. 2019;8(2):53–65.	
Introducción	Se sabe que la nutrición modula el sistema inmunitario y puede alterar los procesos neuroinflamatorios implicados en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer y la progresión de la neurodegeneración	
Objetivos del estudio	<ul style="list-style-type: none"> - Revisar la evidencia de patrones dietéticos saludables y cognición relacionada con la edad - Discutir posibles acciones neuroinflamatorias de la dieta sobre la función cognitiva 	
Metodología	Tipo de estudio	Revisión sistemática
	Año de realización	2019
	Técnica recogida de datos	Referencias bibliográficas, perspectivas de varios autores
Resultados relevantes	Varios componentes de la dieta consumidos en la dieta mediterránea (ácidos grasos omega-3, antioxidantes y polifenoles) pueden inhibir la neuroinflamación asociada con el Alzheimer. Las dietas antiinflamatorias también pueden atenuar la neuroinflamación a través de vías inmunes indirectas desde el microbioma intestinal y la circulación sistémica.	
Conclusiones del estudio	La dieta mediterránea puede influir en el envejecimiento cognitivo, mejorando resultados a través de varias vías inflamatorias. Sin embargo, faltan datos de estudios en humanos y los mecanismos exactos que vinculan la dieta con la función cognitiva siguen siendo esquivos. Se requieren más estudios de intervención dietética para investigar el cambio neurológico asociado con la dieta desde las etapas más tempranas hasta las últimas de deterioro cognitivo.	
Escala Likert	3	
Nivel de evidencia (SIGN)	2++	
Grado de recomendación	C	

Título	Dieta mediterránea y sus efectos benéficos en la prevención de la enfermedad de Alzheimer	
Autores	Arnoldo Miranda, Carolina Gómez-Gaete, Sigrid Mennickent	
Código de referencia interna	8	
Cita bibliográfica	Miranda A, Gómez-Gaete C, Mennickent S. Dieta mediterránea y enfermedad de Alzheimer. Rev Med Chil [Internet]. 2017;145(Figura 1):501–7.	
Introducción	Los tratamientos disponibles actualmente no son capaces de curar el cuadro de esta enfermedad, por lo que las estrategias no farmacológicas, relacionadas con los cambios en los estilos de vida juegan un rol fundamental a la hora de prevenir a largo plazo el desarrollo de esta enfermedad, como por ejemplo, la dieta. Se ha observado que la dieta mediterránea puede tener rol neuroprotector sobre los trastornos neurodegenerativos.	
Objetivos del estudio	El objetivo de este artículo es aclarar qué efecto produce la adherencia de la dieta mediterránea en la enfermedad del Alzheimer.	
Metodología	Tipo de estudio	Revisión bibliográfica
	Año de realización	2017
	Técnica recogida de datos	Referencias bibliográficas, perspectivas de varios autores
	Población y muestra	Personas con Alzheimer
Conclusiones del estudio	Gracias a las vitaminas y los ácidos grasos típicos, se obtienen resultados beneficiosos en pacientes con EA, ya que reducen el estrés oxidativo y favorecen la función neuronal y vascular, disminuyendo el riesgo de EA y demencia. La dieta mediterránea posee efectos favorables que ayudan a disminuir las tasas de aparición de EA en la población debido a que, además de ayudar a mitigar los factores de riesgo modificables, se le atribuye una actividad neuroprotectora gracias a la presencia propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y cardioprotectoras.	
Escala Likert	3	
Nivel de evidencia (SIGN)	2+	
Grado de recomendación	C	

Título	Mediterranean and MIND diets containing olive biophenols reduces the prevalence of Alzheimer's disease	
Autor	Syed Haris Omar	
Código de referencia interna	9	
Cita bibliográfica	Omar SH. Mediterranean and MIND diets containing olive biophenols reduces the prevalence of Alzheimer's disease. Int J Mol Sci. 2019;20(11)	
Introducción	El riesgo de la enfermedad de Alzheimer aumenta con afecciones no modificables, como la edad y la falta de farmacoterapia eficaz. Durante las últimas décadas, el modo de tratamiento no farmacoterapéutico de la modificación de la dieta recibió gran atención en la investigación de la EA. Con el fin de reducir la patología de la EA y el deterioro cognitivo, se han intentado varios patrones dietéticos que incluyen la restricción calórica, los enfoques dietéticos para detener la hipertensión, las dietas cetogénicas, la dieta mediterránea y la dieta mediterránea-DASH para la dieta de retraso neurológico (MIND).	
Objetivos del estudio	Comprender el efecto de algunos tipos de dietas en el Alzheimer	
Metodología	Tipo de estudio	Revisión sistemática
	Año de realización	2019
	Técnica recogida de datos	Referencias bibliográficas
	Población y muestra	Personas con Alzheimer
Resultados relevantes	La mayor adherencia a la dieta MedDi se asoció con disminuciones en los trastornos cardiovasculares y neurológicos, incluida la EA y el deterioro cognitivo relacionado. La aceituna sirve como uno de los componentes básicos de las dietas MedDi y MIND y el potencial beneficio para la salud ejercido podría ser sugerido debido a la presencia de sus componentes bioactivos como los ácidos oleicos y los compuestos fenólicos (biofenoles).	
Conclusiones del estudio	Se relacionó una mayor adherencia a un MedDi con un menor riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Sin embargo, la prescripción de MedDi como medida preventiva o terapéutica en la EA se ve obstaculizada por la falta de niveles establecidos de componentes dietéticos individuales	
Escala Likert	4	
Nivel de evidencia (SIGN)	3	
Grado de recomendación	D	

Título	The potential of flavonoids for the treatment of neurodegenerative diseases	
Autores	Pamela Maher	
Código de referencia interna	10	
Cita bibliográfica	Maher P. The potential of flavonoids for the treatment of neurodegenerative diseases. Int J Mol Sci. 2019;20(12)	
Introducción	Es poco probable que enfocar un solo cambio sea efectivo para el tratamiento de estas enfermedades. Por lo tanto, se necesitan compuestos que tienen múltiples actividades biológicas que pueden afectar los diversos cambios en el cerebro asociados con la edad que contribuyen al desarrollo y progresión de la enfermedad neurodegenerativa. Los flavonoides derivados de plantas tienen una amplia gama de actividades que podrían hacerlos particularmente efectivos para bloquear las vías de toxicidad asociadas con la edad asociadas con enfermedades neurodegenerativas.	
Objetivos del estudio	Evidenciar los efectos beneficiosos de los flavonoides en trastornos neurodegenerativos	
Metodología	Tipo de estudio	Revisión sistemática
	Año de realización	2019
	Técnica recogida de datos	Estudios de casos, mantenimiento de registros
	Población y muestra	Personas con neurodegeneración
Conclusiones del estudio	Los datos preclínicos apoyan firmemente la investigación adicional de flavonoides específicos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Tras los resultados, se apoya firmemente la idea de que los cambios comunes asociados con el envejecimiento del cerebro subyacen al desarrollo de estas enfermedades y que los compuestos que pueden abordar estos cambios tienen la mejor posibilidad de éxito clínico. Estos cambios incluyen aumentos en el estrés oxidativo, alteraciones en el procesamiento de proteínas, disminuciones en la señalización del factor neurotrófico, disfunción sináptica, aumento de la inflamación y muerte celular, que en conjunto contribuyen al deterioro del comportamiento y la disfunción cognitiva.	
Escala Likert	4	
Nivel de evidencia (SIGN)	3	
Grado de recomendación	D	

Título	Bioactivity of olive oil phenols in neuroprotection	
Autores	Cristina Angeloni, Marco Malaguti, Maria Cristina Barbalace, and Silvana Hrelia	
Código de referencia interna	11	
Cita bibliográfica	Angeloni C, Malaguti M, Barbalace MC, Hrelia S. Bioactivity of olive oil phenols in neuroprotection. Int J Mol Sci. 2017;18(11):1–27.	
Introducción	Una gran cantidad de evidencia respalda los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea para prevenir la neurodegeneración. Como la dieta mediterránea, que se caracteriza por un alto consumo de aceite de oliva virgen extra, y se ha planteado la hipótesis de que el aceite de oliva, y en particular sus fenoles, podrían ser responsables del efecto beneficioso de la dieta mediterránea.	
Objetivos del estudio	Visibilizar las propiedades beneficiosas del aceite de oliva y los fenoles del aceite de oliva para prevenir / contrarrestar enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas.	
Metodología	Tipo de estudio	Revisión sistemática
	Año de realización	2017
	Técnica recogida de datos	Referencias bibliográficas y perspectivas de diferentes expertos
	Población y muestra	Personas con Alzheimer
Resultados relevantes	Parece que los flavonoides reducen el impacto perjudicial de las características patológicas comunes de los trastornos neurodegenerativos, como por ejemplo: la inducción de estrés oxidativo, agregación anormal de proteínas, perturbación de la homeostasis de Ca ²⁺ , excitotoxicidad, inflamación y apoptosis.	
Conclusiones del estudio	Los fenoles del aceite de oliva, gracias a sus múltiples modos de acción, tienen un gran potencial de éxito terapéutico para contrarrestar patologías multifactoriales como los trastornos neurológicos. En este sentido, se necesitan más ensayos clínicos para proporcionar una visión más amplia sobre el potencial preventivo / terapéutico e identificar concentraciones biológicamente relevantes.	
Escala Likert	4	
Nivel de evidencia (SIGN)	2++	
Grado de recomendación	C	

Título	Resveratrol protects against peripheral deficits in a mouse model of Huntington's disease	
Autores	Daniel J. Ho, Noel Y. Calingasan, Elizabeth Wille, Magali Dumont, M. Flint Beal	
Código de referencia interna	12	
Cita bibliográfica	Ho DJ, Calingasan NY, Wille E, Dumont M, Beal MF. Resveratrol protects against peripheral deficits in a mouse model of Huntington's disease. Exp Neurol. 2010;225(1):74–84	
Introducción	La activación de SIRT1, una sirtuina de mamífero, prolonga la longevidad y aumenta la supervivencia neuronal. Un sustrato importante de SIRT1 es el receptor gamma coactivador-1-alfa activado por proliferador de peroxisomas (PGC-1alpha), un regulador principal del metabolismo energético, cuya función se ve significativamente afectada en la enfermedad de Huntington (HD). Estudiamos los efectos de una preparación farmacológica del activador de resveratrol SIRT1 (SRT501-M), en el modelo de ratón transgénico N171-82Q de EH	
Objetivos del estudio	Analizar el rendimiento motor, la supervivencia, la patología central y periférica y los niveles de expresión de SIRT1	
Metodología	Tipo de estudio	Casos - controles
	Año de realización	2010
	Técnica recogida de datos	Seguimiento analítico
	Población y muestra	Ratón transgénico N171-82Q de EH
Resultados relevantes	La administración de SRT501-M aumentó la expresión de PGC-1 alfa, el factor respiratorio nuclear-1 (NRF-1) y proteína de desacoplamiento-1 (UCP-1). Pero no hubo efecto sobre PGC-1 alfa, NRF-1 o el factor de transcripción mitocondrial (Tfam) en el cuerpo estriado. La administración de SRT501-M también redujo la vacuolación de BAT y disminuyó los niveles elevados de glucosa en sangre.	
Discusión planteada	La expresión alterada de PGC-1 α puede contribuir a los déficits de comportamiento y la pérdida neuronal que son característicos de la EH. Recientemente, se encontró que el compuesto polifenólico natural, resveratrol, se encontró significativamente aumentar la actividad de PGC-1 α en el músculo esquelético de los ratones que reciben una dieta de alto contenido calórico en el músculo esquelético de los ratones que reciben un dado de alto contenido calórico.	
Escala Likert	2	
Nivel de evidencia (SIGN)	2	
Grado de recomendación	C	

Título	Essential fatty acid-rich diets protect against striatal oxidative damage induced by quinolinic acid in rats	
Autores	Adriana Morales-Martínez, Alicia Sánchez-Mendoza, Juan Carlos Martínez-Lazcano, Jorge Baruch Pineda-Farías, Sergio Montes, Mohammed El-Hafidi, Pablo Eliasib Martínez-Gopar, Luis Tristán-López, Iván Pérez-Neri, Absalom Zamorano-Carrillo, Nelly Castro y Camilo Ríos	
Código de referencia interna	13	
Cita bibliográfica	Morales-Martínez A, Sánchez-Mendoza A, Martínez-Lazcano JC, Pineda-Farías JB, Montes S, El-Hafidi M, et al. Essential fatty acid-rich diets protect against striatal oxidative damage induced by quinolinic acid in rats. Nutr Neurosci. 2017;20(7):388–95	
Introducción	Los ácidos grasos esenciales tienen un efecto importante sobre las enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. El modelo experimental de EH inducido por el ácido quinolínico (QUIN) se ha utilizado ampliamente para evaluar los efectos terapéuticos de los compuestos antioxidantes.	
Objetivos del estudio	Probar si el contenido de ácidos grasos en la dieta rica en aceite de oliva o pescado previene el daño oxidativo relacionado con QUIN en ratas	
Metodología	Tipo de estudio	Caso - control
	Año de realización	2016
	Técnica recogida de datos	Seguimiento analítico y perspectivas de diferentes expertos
	Población y muestra	60 ratas Wistar machos de 7 a 8 semanas de edad
Resultados relevantes	La dieta rica en ácidos grasos, principalmente por el aceite de pescado, redujo el comportamiento en círculos, evitó la caída en los niveles de GABA, aumentó la expresión de PPAR γ y evitó el daño oxidativo en el tejido estriatal. Además, ninguna de las dietas enriquecidas ejerció cambios ni en los niveles de triglicéridos o colesterol en sangre, ni en la función hepática.	
Discusión planteada	El uso de QUIN imita experimentalmente las alteraciones observadas en HD. Los resultados obtenidos nos llevan a sugerir que el aceite de oliva y pescado son contribuyentes críticos para la estructura y función celular en el SNC, y su déficit se asocia con el deterioro cognitivo durante el manejo y la enfermedad neurodegenerativa. Se sugiere que ambos aceites ofrecen efecto neuroprotector.	
Escala Likert	3	
Nivel de evidencia (SIGN)	2+	
Grado de recomendación	C	

Título	Hydroxytyrosol protects from aging process via AMPK and autophagy; a review of its effects on cancer, metabolic syndrome, osteoporosis, immune-mediated and neurodegenerative diseases	
Autores	Rocío M de Pablos, Ana María Espinosa-Oliva, Ruth Hornedo-Ortega, Mercedes Cano, Sandro Arguelles	
Código de referencia interna	14	
Cita bibliográfica	de Pablos RM, Espinosa-Oliva AM, Hornedo-Ortega R, Cano M, Arguelles S. Hydroxytyrosol protects from aging process via AMPK and autophagy; a review of its effects on cancer, metabolic syndrome, osteoporosis, immune-mediated and neurodegenerative diseases. Pharmacol Res [Internet]. 2019;143(January):58–72.	
Introducción	En los últimos años, el hidroxitirosol ha recibido una atención creciente debido a sus múltiples actividades farmacológicas, como las actividades antioxidantes, antiinflamatorias y proapoptóticas. También ha sido el foco de una extensa investigación sobre su bioactividad. En este sentido, el hidroxitirosol está bajo consideración para el desarrollo de nuevas estrategias antienvjecimiento.	
Objetivos del estudio	Resumir los posibles efectos antienvjecimiento del hidroxitirosol y su papel protector en varias enfermedades relacionadas con la edad.	
Metodología	Tipo de estudio	Revisión sistemática
	Año de realización	2019
	Técnica recogida de datos	Referencias bibliográficas
Conclusiones del estudio	Los efectos beneficiosos de la HT en diferentes mecanismos celulares y moleculares del envejecimiento y varias enfermedades asociadas con la nos permiten sugerir que es posible que la ingesta regular de alimentos ricos en HT contribuya, en parte, para mejorar la longevidad mediante la promoción del envejecimiento saludable. Aunque los compuestos derivados de HT parecen ser los mejores candidatos, se necesita más investigación para estudiar la relación de su estructura química, actividad biológica, objetivo potencial y envejecimiento.	
Escala Likert	2	
Nivel de evidencia (SIGN)	3	
Grado de recomendación	D	

Título	Resveratrol: Un Enfoque en varias enfermedades neurodegenerativas	
Autores	Antonio Galtieri, Annamaria Russo, Ester Tellone, Bruno Giardina y Silvana Ficarra	
Código de referencia interna	15	
Cita bibliográfica	Tellone E, Galtieri A, Russo A, Giardina B, Ficarra S. Resveratrol : Un Enfoque en varias enfermedades neurodegenerativas. 2015	
Introducción	En los últimos años, ha quedado claro que la disfunción del metabolismo mitocondrial es el principal factor que contribuye a la progresión de muchas enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, elementos como el resveratrol tiene varias propiedades, entre ellas la neuroprotectora, lo que supone un candidato interesante para su posible aplicación en el tratamiento de trastornos neurológicos.	
Objetivos del estudio	Dar una visión general de los efectos beneficiosos del resveratrol en varias enfermedades neurodegenerativas.	
Metodología	Tipo de estudio	Artículo de revisión
	Año de realización	2016
	Técnica recogida de datos	Referencias bibliográficas
	Población y muestra	Ratas modelo EH
Conclusiones del estudio	Estudios recientes demuestran el papel del resveratrol en la mejora de las funciones mitocondriales y la biogénesis a través de beneficios en la SIRT1 / AMPK / PGC1 α , mostrando propiedades beneficiosas no sólo limitadas a la antioxidante y antiinflamatorias. Es justo recordar los problemas potenciales relacionados con un posible su uso terapéutico, ya que no es muy soluble en agua. A pesar de esto, puede ser considerado como un muy prometedor "compuesto modelo".	
Escala Likert	3	
Nivel de evidencia (SIGN)	2+	
Grado de recomendación	C	

Título	ERK activation by the polyphenols fisetin and resveratrol provides neuroprotection in multiple models of Huntington's disease	
Autores	Pamela Maher, Richard Dargusch, Laszlo Bodai, Paul E. Gerard, Judith M. Purcell y J. Lawrence Marsh	
Código de referencia interna	16	
Cita bibliográfica	Maher P, Dargusch R, Bodai L, Gerard PE, Purcell JM, Marsh JL, et al. ERK activation by the polyphenols fisetin and resveratrol provides neuroprotection in multiple models of Huntington's disease. 2011;20(2):261-70	
Introducción	Los estudios en células y modelos animales sugieren que la activación de ERK podría proporcionar un nuevo objetivo terapéutico para el tratamiento de la EH, pero los compuestos que activan específicamente ERK son pocos. Para probar la hipótesis de que la activación farmacéutica de ERK podría ser protectora para HD, se probaron los polifenoles fisetina y resveratrol.	
Objetivos del estudio	Conocer qué efecto producen algunos polifenoles en la activación de ERK en pacientes con EH.	
Metodología	Tipo de estudio	Casos - controles
	Año de realización	2010
	Técnica recogida de datos	Seguimiento analítico
	Población y muestra	Ratas modelo EH
Resultados relevantes	Los resultados indican que la fisetina puede reducir el impacto de la huntingtina mutante en cada uno de estos modelos de enfermedad. Impulsado por esta observación, determinamos que el polifenol relacionado, el resveratrol, también activa ERK y es protector en los modelos de EH.	
Discusión planteada	La manipulación genética de los niveles de activación de ERK proporciona evidencia independiente que valida la activación de ERK como terapéutica en el contexto de EH. Estos resultados sugieren que la activación de ERK podría ser un objetivo común de los compuestos polifenólicos que son neuroprotectores en EH.	
Conclusiones del estudio	La fisetina, el resveratrol y los compuestos relacionados podrían ser útiles para el tratamiento de la EH en virtud de su capacidad única de activar ERK. Tienen actividad antioxidante directa y también pueden aumentar los niveles intracelulares de glutatión, el principal antioxidante intracelular. Además, pueden inducir varios factores de transcripción asociados con la protección de las células nerviosas contra el estrés oxidativo.	
Escala Likert	4	
Nivel de evidencia (SIGN)	2++	
Grado de recomendación	C	

Título	Nicotinamide Reverses Behavioral Impairments and Provides Neuroprotection in 3-nitropropionic Acid Induced Animal Model of Huntington's Disease	
Autores	Akram Sidhu, Vishal Diwan, Harsimran Kaur, Deepak Bhateja, Charan K. Singh, Saurabh Sharma, Satyanarayana S.V .Padi	
Código de referencia interna	17	
Cita bibliográfica	Sidhu A, Diwan V, Kaur H, Bhateja D, Singh CK, Sharma S, et al. Nicotinamide reverses behavioral impairments and provides neuroprotection in 3-nitropropionic acid induced animal model ofHuntington’s disease. Metab Brain Dis. 2018;33(6):1911–21.	
Introducción	Varios estudios han respaldado la hipótesis de que el estrés oxidativo es el principal factor patogénico en la EH. Se está sugiriendo que muchas vitaminas como la nicotinamida tienen propiedades beneficiosas para las alteraciones neuronales, lo que podrían ofrecer neuroprotección, disminuyendo los radicales libres y consecuentemente, el estrés oxidativo.	
Objetivos del estudio	Determinar los posibles efectos neuroprotectores de la nicotinamida en la EH inducida por ácido 3-nitropropiónico.	
Metodología	Tipo de estudio	Casos - controles
	Año de realización	2018
	Técnica recogida de datos	Seguimiento analítico
	Población y muestra	Ratas “Wistar” modelo EH inducido por 3-NP
Resultados relevantes	El tratamiento de ratas con nicotinamida (100, 300 y 500 mg / kg) mejoró la función motora probada mediante prueba de actividad locomotora, análisis de movimiento y extremidades. prueba de abstinencia, que se asoció con una disminución de los marcadores de estrés oxidativo (malondialdehído, nitritos) y un aumento de los niveles de enzimas antioxidantes (glutación). Además, el tratamiento con nicotinamida disminuyó la lactato deshidrogenasa y evitó la neuronal muerte en la región estriatal.	
Conclusiones del estudio	Los medicamentos antioxidantes como la nicotinamida pueden retrasar la progresión de la HD clínica y pueden mejorar las funciones motoras en pacientes con HD. Hasta donde sabemos, este estudio es el primero en explorar los efectos neuroprotectores de la nicotinamida en la HD inducida por 3-NP	
Escala Likert	3	
Nivel de evidencia (SIGN)	2++	
Grado de recomendación	C	

Título	Relationship of Mediterranean Diet and Caloric Intake to Phenocconversion in Huntington Disease	
Autores	Karen Marder, Yian Gu, Shirley Eberly, Caroline M. Tanner, Nikolaos Scarmeas, David Oakes, Ira Shoulson	
Código de referencia interna	18	
Cita bibliográfica	Gu Y, Eberly S, Scarmeas N, Oakes D, Shoulson I. Relationship of Mediterranean Diet and Caloric Intake to Phenocconversion in Huntington Disease. 2013;10032:1-7	
Introducción	La adhesión a la dieta de tipo mediterráneo puede retrasar la aparición de enfermedades degenerativas como el Alzheimer y Parkinson. Pero se desconoce si la adherencia a MeDi afecta el tiempo hasta la fenocconversión en la enfermedad de Huntington (HD), un trastorno de un solo gen altamente penetrante.	
Objetivos del estudio	<ul style="list-style-type: none"> - Determinar si esta dieta modifica el tiempo hasta el inicio clínico de la EH (fenocconversión) en portadores premanifiestos - Examinar los efectos del índice de masa corporal y la ingesta calórica en el tiempo de la sobreconversión 	
Metodología	Tipo de estudio	Estudio de cohorte prospectivo
	Año de realización	2013
	Técnica recogida de datos	Cuestionarios validados y seguimiento analítico
	Población y muestra	41 grupos de estudio. Un total de 1001 sujetos con la enfermedad de Huntington de diferentes países.
Resultados obtenidos	El mayor índice de masa corporal se asoció con la menor adherencia a MeDi. En un modelo ajustado por edad, longitud de repetición de CAG e ingesta calórica, MeDi no se asoció con fenocconversión. Cuando se analizaron los componentes individuales de MeDi, mayor consumo de lácteos y una mayor ingesta calórica se asociaron con riesgo de fenocconversión.	
Discusión planteada	Se administró un cuestionario semicuantitativo de frecuencia alimentaria 33 meses después del inicio del estudio. Calculamos la ingesta diaria de gramos para lácteos, carne, frutas, verduras, legumbres, cereales, pescado, ácidos grasos monoinsaturados y saturados, y alcohol y construimos la puntuación (0-9); puntuaciones más altas indican mayor adherencia.	
Conclusiones del estudio	Esta dieta no se asoció con fenocconversión; sin embargo, un mayor consumo de productos lácteos tuvo un riesgo 2 veces mayor y puede ser un sustituto de los niveles más bajos de urato (asociado con una progresión más rápida en la HD manifiesta).	
Escala Likert	4	
Nivel de evidencia (SIGN)	2+	
Grado de recomendación	C	

Título	Relationship between Nutritional Status and the Severity of Huntington's Disease. A Spanish Multicenter Dietary Intake Study	
Autores	Esther Cuboa, Jessica Rivadeneyra, Diana Armestoc, Natividad Mariscal, Asunción Martínez, Rafael J. Camara	
Código de referencia interna	19	
Cita bibliográfica	Cubo E, Rivadeneyra J, Armesto D, Mariscal N, Martínez A, Camara RJ, et al. Relationship between Nutritional Status and the Severity of Huntington's Disease. A Spanish Multicenter Dietary Intake Study. J Huntingtons Dis. 2015;4(1):75–85.	
Introducción	La duración de la repetición de CAG es el determinante principal de la edad de inicio de la enfermedad de Huntington (HD), pero los modificadores ambientales de la edad de inicio también pueden actuar, como puede ser la dieta, de manera que puede ayudar a prevenir o paliar la enfermedad.	
Objetivos del estudio	Analizar la asociación de factores nutricionales con la gravedad de la EH.	
Metodología	Tipo de estudio	Estudio de cohorte observacional, transversal, multicéntrico nacional
	Año de realización	2015
	Técnica recogida de datos	Cuestionarios y escalas validadas
	Población y muestra	224 pacientes con EH (entre 16-45 años)
Resultados relevantes	En comparación con los pacientes con HD leve a moderada, los pacientes con HD grave tenían una mayor ingesta calórica ($p = 0.02$) y un IMC similar ($p = 0.33$). La HD avanzada se asoció con una mayor ingesta de vitaminas hidrosolubles	
Discusión planteada	En individuos con una longitud de repetición de CAG expandida ($CAG \geq 37$), un IMC más alto se asocia con una menor adherencia al MeDi, y la mayor ingesta calórica se asoció marginalmente con el riesgo de fenotipo conversión. El mayor consumo de productos lácteos se asoció con un riesgo doble de fenotipo conversión después del ajuste por edad, ingesta calórica y longitud de repetición de CAG. Numerosos estudios han demostrado una relación inversa entre el consumo de productos lácteos y ácido úrico en plasma, de modo que un menor consumo de lácteos se asocia con niveles más altos de urato a corto y largo plazo.	
Conclusiones del estudio	Una ingesta dietética adecuada previene la pérdida de peso en pacientes con HD avanzada, pero no está asociada con un mejor estado funcional.	
Escala Likert	2	
Nivel de evidencia (SIGN)	2+	
Grado de recomendación	C	

Título	Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult Mediterranean population with cystic fibrosis	
Autores	Gabriel Olveira, Antonio Dorado, Casilda Olveira, Alicia Padilla, Gemma Rojo-Martínez, Eva García-Escobar, Inmaculada Gaspar, Montserrat Gonzalo y Federico Soriguer.	
Código de referencia interna	20	
Cita bibliográfica	Olveira G, Dorado A, Olveira C, Padilla A, Rojo-Martínez G, García-Escobar E, et al. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult Mediterranean population with cystic fibrosis. Br J Nutr. 2006;96(2):343–9	
Introducción	La importancia relativa de la dieta habitual en los fosfolípidos séricos en sujetos con fibrosis quística (FQ) ha sido poco estudiada, en parte, culpa de su rareza patológica. Aun así, debemos tratar de fortalecer los factores que nos envuelven para sacarles provecho y usarlos como factores protectores.	
Objetivos del estudio	Efecto de los ácidos grasos durante el desarrollo de la FQ	
Metodología	Tipo de estudio	Casos y controles
	Año de realización	2006
	Técnica recogida de datos	Cuestionario dietético y seguimiento analítico
	Población y muestra	37 sujetos con FQ, pulmonarmente estables
Resultados relevantes	Los porcentajes de ácidos mirístico, palmitoleico y esteárico y MUFA total fueron significativamente más altos en el grupo CF, y DHA, ácido linoleico, PUFA total y ácidos grasos n-6 fueron significativamente más bajos en el grupo CF. Los sujetos con FQ con peor función pulmonar y con insuficiencia pancreática tenían niveles significativamente más bajos de ácidos grasos linoleico y n-6. La ingesta total de energía fue significativamente mayor en los sujetos con FQ, aunque la distribución de energía en los sujetos con FQ y los controles no fue diferente para los carbohidratos, lípidos y proteínas.	
Discusión planteada	La ingesta habitual de ácidos grasos en la dieta por parte de sujetos adultos con FQ no parece explicar la diferencia en el perfil de ácidos grasos en comparación con los controles. Esto sugiere un metabolismo anormal de los ácidos grasos en sujetos con FQ.	
Escala Likert	4	
Nivel de evidencia (SIGN)	2++	
Grado de recomendación	C	

Título	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is involved in polyphenol-induced swelling of the endothelial glycocalyx	
Autores	Wladimir Peters, Kristina Kusche-Vihrog, Hans Oberleithner, Hermann Schillers	
Código de referencia interna	21	
Cita bibliográfica	Peters W, Kusche-Vihrog K, Oberleithner H, Schillers H. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is involved in polyphenol-induced swelling of the endothelial glycocalyx. <i>Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med [Internet]</i> . 2015;11(6):1521–30.	
Introducción	Estudios anteriores muestran que los compuestos ricos en polifenoles pueden inducir una inflamación del glucocalix endotelial (eGC). Como los polifenoles son potentes moduladores del canal Cl ⁻ del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis (CFTR), se busca confirmar la hipótesis de si el aumento inducido por los polifenoles en la actividad de CFTR es responsable de la hinchazón de eGC.	
Objetivos del estudio	Revelar el mecanismo detrás de la hinchazón de eGC modulado por polifenoles	
Metodología	Tipo de estudio	Casos - controles
	Año de realización	2015
	Técnica recogida de datos	Seguimiento analítico
	Población y muestra	Células endoteliales aórticas bovinas
Resultados relevantes	Los polifenoles probados conducen a eGC-hinchazón con una disminución simultánea de la rigidez cortical. La inhibición de CFTR evitó la inflamación de EGC, pero no el cambio en la rigidez cortical. La citocalasina D, un agente despolimerizante de actina, podría imitar la inflamación de eGC inducida por polifenoles	
Conclusiones del estudio	En el endotelio vascular, los polifenoles inducen eGC-hinchazón al ablandar la actina cortical y activar CFTR. Nuestros hallazgos implican que CFTR juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis vascular y puede explicar las propiedades vasoprotectoras de los polifenoles.	
Escala Likert	3	
Nivel de evidencia (SIGN)	2-	
Grado de recomendación	B	

Título	Acquired cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction	
Autores	Catherine Banks, Laura Freeman, Do Yeon Cho, y Bradford A. Woodworth	
Código de referencia interna	22	
Cita bibliográfica	Banks C, Freeman L, Cho DY, Woodworth BA. Acquired cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction. World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg [Internet]. 2018;4(3):193–9.	
Introducción	La mejor comprensión de cómo la disfunción o la deficiencia de CFTR influye en el proceso de la enfermedad, tanto en la fibrosis quística genéticamente definida como en las afecciones adquiridas, ha proporcionado una mejor comprensión de las posibles vías de tratamiento. Es por ello que nos centraremos en una vía prometedora como es la alimentación, focalizándonos en el efecto de polifenoles.	
Objetivos del estudio	Analizar el uso de estrategias de tratamiento específicas de la FQ en el ámbito respiratorio	
Metodología	Tipo de estudio	Revisión bibliográfica
	Año de realización	2018
	Técnica recogida de datos	Referencias bibliográficas
	Población y muestra	Sujetos con FQ
Resultados relevantes	El resveratrol es un modulador inmune que mejora la secreción de CI dependiente de CFTR en el epitelio sinonasal humano hasta cierto punto comparable a Ivacaftor. ⁸ El fármaco puede estimular la secreción de CI en múltiples especies tanto in vitro como in vivo.	
Conclusiones del estudio	La activación de CFTR con un secretagogo de CI de vanguardia, como el resveratrol, representa otro enfoque innovador para superar los defectos de CFTR adquiridos en la enfermedad de las vías respiratorias nasales y sinusales.	
Escala Likert	3	
Nivel de evidencia (SIGN)	3	
Grado de recomendación	D	

Título	Resveratrol increases F508del-CFTR dependent salivary secretion in cystic fibrosis mice	
Autores	Barbara Dhooghe, Charlotte Bouckaert, Arnaud Capron, Pierre Wallemacq, Teresinha Leal y Sabrina Noel	
Código de referencia interna	23	
Cita bibliográfica	Dhooghe B, Bouckaert C, Capron A, Wallemacq P, Leal T, Noel S. Resveratrol increases F508del-CFTR dependent salivary secretion in cystic fibrosis mice. Biol Open. 2015;4(7):929–36	
Introducción	La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética fatal asociada con la disfunción generalizada de la glándula exocrina. Los estudios han sugerido efectos desactivadores del resveratrol, un compuesto de polifenoles de origen natural con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, sobre la función proteica del regulador de conductancia de la membrana (CFTR).	
Objetivos del estudio	Analizar el efecto del resveratrol sobre la secreción salival en condiciones basales, en respuesta a la inhibición por atropina y a la estimulación por isoprenalina	
Metodología	Tipo de estudio	Casos - control
	Año de realización	2015
	Técnica recogida de datos	Seguimiento analítico
	Población y muestra	Ratones de 2 a 4 meses modelo FQ
Resultados relevantes	El efecto del resveratrol sobre la tasa de secreción de saliva inducida por isoprenalina se incrementó en más de la mitad en comparación con el medido en el grupo controlado por DMSO. En ratones con FQ, el resveratrol restauró parcialmente la respuesta a la isoprenalina, provocando un aumento de 2.5 veces en la tasa de secreción salival estimulada por β -adrenérgico. En ningún caso el resveratrol modificó la secreción basal y la secreción insensible a la atropina.	
Conclusiones del estudio	El resveratrol aplicado en ratones alcanza las glándulas salivales y aumenta la secreción β -adrenérgica. El inmunomarcaje de células epiteliales bronquiales inhumanas CFTR sugiere que el efecto está asociado con una mayor expresión de la proteína CFTR. Nuestros datos respaldan la opinión de que el resveratrol es beneficioso para el tratamiento de la FQ. El ensayo de secreción salival tiene una aplicación potencial para evaluar la eficacia nuevas terapias.	
Escala Likert	3	
Nivel de evidencia (SIGN)	2-	
Grado de recomendación	B	

Título	Lactoferrin decreases inflammatory response by cystic fibrosis bronchial cells invaded with Burkholderia cenocepacia iron-modulated biofilm	
Autores	P. Valenti, A Catizone, F. Pantanella, A. Frioni, T. Natalizi, M. Tendini y F. Berlutti	
Código de referencia interna	24	
Cita bibliográfica	Valenti P, Catizone A, Pantanella F, Frioni A, Natalizi T, Tendini M, et al. Lactoferrin decreases inflammatory response by cystic fibrosis bronchial cells invaded with Burkholderia cenocepacia iron-modulated biofilm. Int J Immunopathol Pharmacol. 2011;24(4):1057–68.	
Introducción	La lactoferrina (Lf) se ha encontrado en una concentración más alta en las secreciones de las vías respiratorias de pacientes con FQ infectada que en sujetos sanos. Aquí, la influencia de lactoferrina bovina (bLf) derivada de la leche, un importante regulador emergente de la homeostasis inflamatoria y del hierro, así como sobre la respuesta inflamatoria de las células bronquiales infectadas, está reportado.	
Objetivos del estudio	Analizar la influencia de bLf en las células respiratorias de pacientes con FQ	
Metodología	Tipo de estudio	Casos - controles
	Año de realización	2011
	Técnica recogida de datos	Seguimiento analítico
	Población y muestra	Sujetos con FQ
Resultados relevantes	bLf no afectó significativamente la eficacia de la invasión por biofilmformación de cepas clínicas de B. cenocepacia. Por el contrario, la adición de bLf a las monocapas celulares durante la infección disminuyó significativamente la interleucina proinflamatoria (IL) -1beta y aumentó la expresión antiinflamatoria de IL-11 en comparación con la observada en células infectadas en ausencia de bLf.	
Conclusiones del estudio	La capacidad de bLf para modular genes expresados después de la infección por B. cenocepacia parece estar relacionada con su localización en el núcleo de las células IB3-1 infectadas. Estos resultados proporcionan evidencia del papel de bLf en la protección de las células CF infectadas del daño relacionado con la inflamación, extendiendo así el potencial terapéutico de esta proteína natural multifuncional.	
Escala Likert	4	
Nivel de evidencia (SIGN)	2+	
Grado de recomendación	C	

Título	Vitamin e intake, α -tocopherol levels and pulmonary function in children and adolescents with cystic fibrosis	
Autores	Janna W. Woestenenk, Nancy Broos, Rebecca K. Stellato, Hubertus G. M. Arets ² , Cornelis K. van der Ent y Roderick H. J. Houwen	
Código de referencia interna	25	
Cita bibliográfica	Woestenenk JW, Broos N, Stellato RK, Arets HGM, Van Der Ent CK, Houwen RHJ. Vitamin e intake, α -tocopherol levels and pulmonary function in children and adolescents with cystic fibrosis. Br J Nutr. 2015;113(7):1096–101.	
Introducción	Pacientes con fibrosis quística (FQ) reciben suplementos de vitamina E de acuerdo con las recomendaciones específicas de la FQ para prevenir deficiencias. Se ha sugerido que niveles más altos de α -tocoferol en suero podrían tener efectos protectores sobre la función pulmonar (PF) en pacientes con FQ.	
Objetivos del estudio	Comprender el efecto de tocoferol en sangre en las funciones pulmonares de los niños con FQ.	
Metodología	Tipo de estudio	Casos - controles
	Año de realización	2015
	Técnica recogida de datos	Controles anuales, registros dietéticos y la Tabla de Composición de Alimentos Holandesa (2010) del Centro de Nutrición Holandés
	Población y muestra	Niños y adolescentes holandeses con FQ
Resultados relevantes	El consumo de vitamina fue mayor con los suplementos que con las fuentes dietéticas. El nivel inferior europeo y norteamericano de las recomendaciones de suplementos de vitamina E específicos para la FQ (1,2) solo se cumplieron en adolescentes de 15 años y mayores y en niños menores de 1 año. En todos los grupos de edad, la suplementación prescrita estaba muy por debajo de los límites superiores de las recomendaciones europeas y norteamericanas.	
Conclusiones del estudio	En la gran muestra actual de niños y adolescentes con FQ, no se cumplieron las recomendaciones internacionales actuales para la Suplementación de vitaminas en la FQ. Sin embargo, los niveles medianos de seruma-tocoferol estuvieron dentro de los valores de referencia. No encontramos evidencia de que niveles más altos de seruma-tocoferol tuvieran efectos protectores sobre la PF. Puede considerarse el ajuste de las recomendaciones a la ingesta en la vida real de estos pacientes.	
Escala Likert	3	
Nivel de evidencia (SIGN)	2-	
Grado de recomendación	B	

Título	Reviews Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis	
Autores	Peter O Okebukola, Sonal Kansra, Joanne Barrett	
Código de referencia interna	26	
Cita bibliográfica	Okebukola PO BJ. Cochrane Database of Systematic Reviews Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis (Review). 2017;(3)	
Introducción	Las personas con fibrosis quística tienen un mayor riesgo de deficiencia de vitaminas liposolubles, incluida la vitamina E. La deficiencia de vitamina E puede causar una serie de afecciones, como anemia hemolítica, ataxia cerebelosa y dificultades cognitivas. La suplementación con vitamina E es ampliamente recomendada en la fibrosis quística y tiene como objetivo mejorar esta deficiencia.	
Objetivos del estudio	Determinar los efectos de cualquier nivel de suplementación con vitamina E sobre la frecuencia de los trastornos por deficiencia de vitamina E en personas con fibrosis quística.	
Metodología	Tipo de estudio	Revisión sistemática
	Año de realización	2017
	Técnica recogida de datos	Búsquedas bibliográficas en el Registro de ensayos de fibrosis quística del Grupo Cochrane y en los registros de ensayos internacionales
	Población y muestra	Personas con FQ
Resultados relevantes	Al mes, tres meses y seis meses, la vitamina E soluble en agua mejoró significativamente los niveles séricos de vitamina E en comparación con el control. Al mes, la vitamina E liposoluble mejoró significativamente los niveles séricos de vitamina E en comparación con el control: un mes, dos estudios, diferencia media 13,59 (IC del 95%: 9,52 a 17,66). Los hallazgos a los tres meses fueron imprecisos; un estudio; diferencia media 6.40 (IC 95%: 1.45 a 14.25).	
Conclusiones del estudio	La suplementación con vitamina E condujo a una mejora en los niveles de vitamina E en personas con fibrosis quística, aunque los estudios pueden haber estado en riesgo de sesgo. No hubo datos disponibles sobre otros resultados de interés para permitir conclusiones sobre otros beneficios de esta terapia. Los estudios futuros también podrían analizar la dosis óptima de vitamina E requerida para lograr la máxima efectividad clínica.	
Escala Likert	4	
Nivel de evidencia (SIGN)	3	
Grado de recomendación	D	

Título	Cystic fibrosis and Vitamin D: The quest for more pieces of the puzzle	
Autores	Konstantinos Douros	
Código de referencia interna	27	
Cita bibliográfica	Douros K. Cystic fibrosis and Vitamin D: The quest for more pieces of the puzzle. Acta Paediatr Int J Paediatr. 2016;105(7):854.	
Introducción	Existe un creciente cuerpo de evidencia sobre las muchas funciones pleiotrópicas de la vitamina D que se extienden mucho más allá del metabolismo del calcio y se enfocan particularmente en su papel en las vías respiratorias de la fibrosis quística. De hecho, la vitamina D parece ser un componente esencial en la modulación de la respuesta inflamatoria y la promoción de la actividad antibacteriana de las vías respiratorias de la FQ.	
Objetivos del estudio	Conocer los efectos de las concentraciones de calcitriol en las funciones respiratorias de pacientes con FQ	
Metodología	Tipo de estudio	Meta-análisis
	Año de realización	2016
	Técnica recogida de datos	Referencias bibliográficas
	Población y muestra	Sujetos con FQ
Discusión planteada	El calcitriol sintetizado extrarenalmente no contribuye significativamente a sus niveles circulantes, pero parece tener varias funciones autocrinas y paracrinas (3). El mecanismo regulador subyacente de la producción local de vitaminas D sigue siendo poco conocido, pero está claro que no está influenciado por el calcio, el fósforo o la hormona paratiroidea. La disminución de la producción local de calcitriol podría conducir a un daño inflamatorio más grave en los tejidos pulmonares, deteriorando así la función pulmonar y la supervivencia de pacientes con fibrosis quística.	
Conclusiones del estudio	Teóricamente, si pudiéramos alcanzar concentraciones más altas de calcitriol en las vías respiratorias y definir las características de los pacientes con fibrosis quística que probablemente respondan favorablemente a este enfoque, podríamos obtener una mejora significativa en el resultado terapéutico general de la enfermedad. Sin embargo, está claro que más investigación es necesario para abordar las muchas preguntas sin respuesta sobre la fisiopatología y los problemas clínicos que están involucrados	
Escala Likert	3	
Nivel de evidencia (SIGN)	2++	
Grado de recomendación	C	

